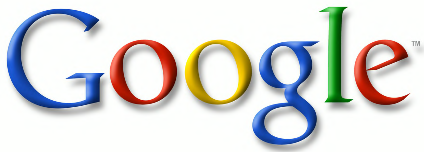
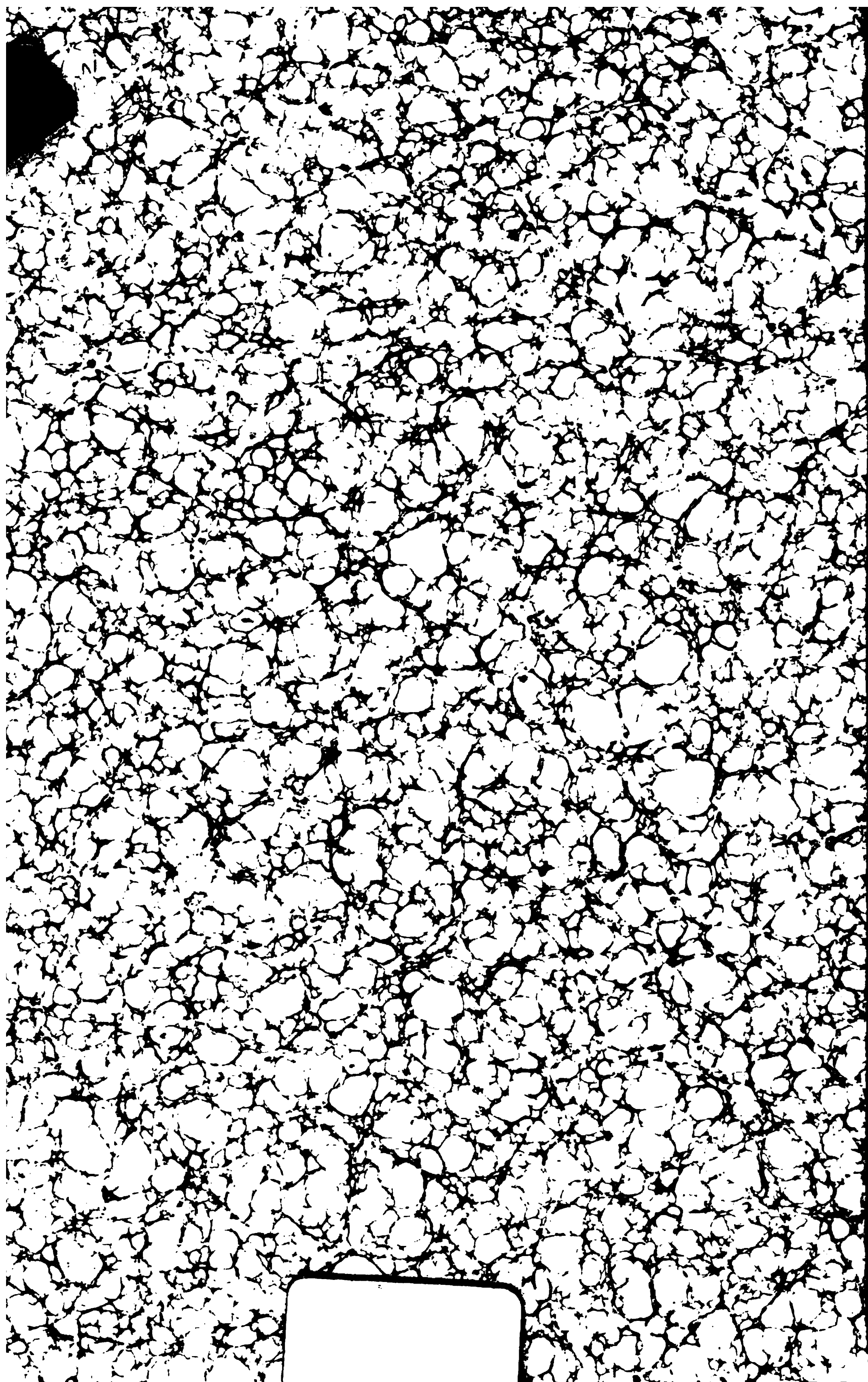
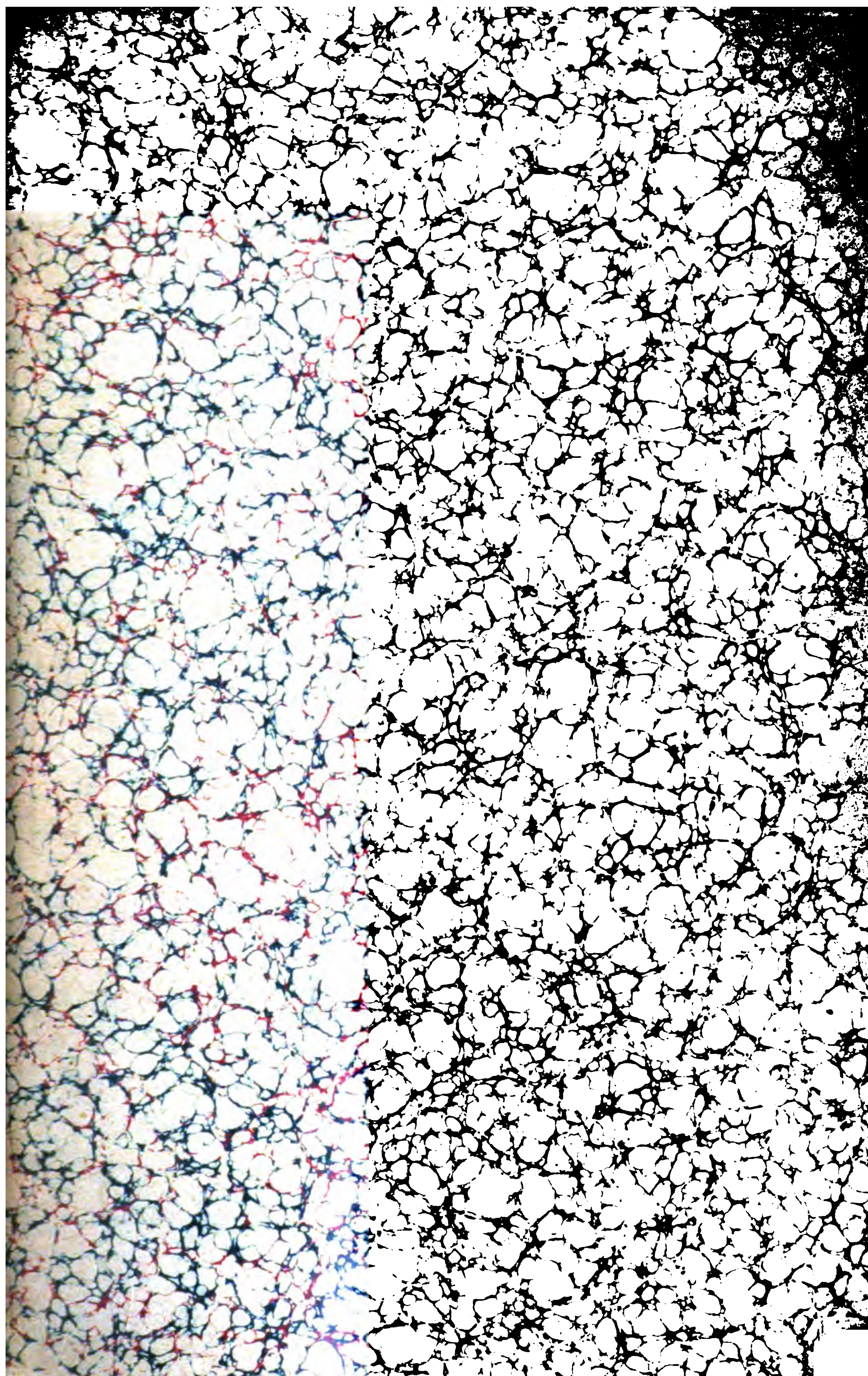






ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

ARCHIVIO

PER LE

SCIENZE MEDICHE

PUBBLICATO DA

G. BIZZOZERO (Torino) — C. BOZZOLO (Torino) — P. FOÀ (Torino)
C. GOLGI (Pavia) — L. GRIFFINI (Genova)
N. MANFREDI (Pisa) — E. MARCHIAFAVA (Roma) — A. MOSSO (Torino)
L. PAGLIANI (Torino) — E. PERRONCITO (Torino) — E. SERTOLI (Milano)
C. TARUFFI (Bologna) — G. TIZZONI (Bologna)

E DIRETTO DA

G. BIZZOZERO

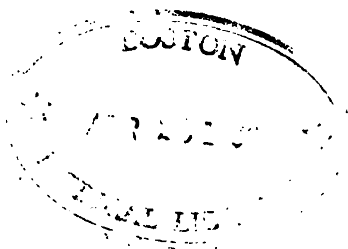
VOLUME VENTESIMOQUINTO

CON 17 TAVOLE E 3 INCISIONI



TORINO
CARLO CLAUSEN
—
1901.





Torino — VINCENZO BONA, Tip. di S. M.

INDICE

delle materie contenute nel presente volume.

MEMORIE ORIGINALI

N. 1. — E. Ravenna. — Sulla patologia dei plessi nervosi dell'intestino (Tav. I) . . . . *Pag.* 1

» 2. — G. Gallerani. — Su la natura e varianti del rapporto d'assorbimento spettrofotometrico della ossiemoglobina ed in generale sulla legge d'assorbimento in relazione alla concentrazione, allo spessore delle soluzioni colorate, alla natura dello spettrofotometro e alla costituzione chimica della sostanza . . . . . » 27

» 3. — E. Perrero. — Se le alterazioni del sistema nervoso centrale siano primitive o secondarie alle mostruosità per difetto (ectromelia, emimelia) (Tav. II) . . . » 53

» 4. — A. Folli. — Sugli adenomi delle capsule surrenali (Tav. III) . . . . » 63

» 5. — M. Carrara. — La crioscopia del sangue nella diagnosi medico-legale della morte per annegamento . » 71

» 6. — E. Bizzozero. — Sulla membrana propria dei canalicoli uriniferi . . . . » 97

» 7. — A. Bonome. — Sulla fine struttura ed istogenesi della neuroglia patologica (Tav. IV, V e VI) . . . . » 101

» 8. — G. Marro. — Sopra una cisti impiantata sulla salpinge contenente uova di *Oxyuris vermicularis* . . » 161

» 9. — G. Frattin. — Contributo alla nozione istologica degli endoteliomi dei vasi sanguigni (Tav. VII) . . » 167

» 10. — E. Buffa. — Resistenza dei globuli rossi del sangue. Un nuovo metodo di determinarla (Tav. VIII) . . » 187

C. Golgi. — Giulio Bizzozero. — Necrologia . . » 205

N. 11. — V. Allgeyer. — Micosi fungoide e leucocitosi linfatica (Tav. IX e X) . . . . Pag. 235
» 12. — C. Ascoli. — Il meccanismo di formazione della mucosa gastrica umana (Tav. XI, XII e XIII) . . . » 257
» 13. — E. Morandi e P. Sisto. — Sulla struttura e sul significato fisiologico delle ghiandole emolinfatiche (Tav. XIV) » 397
» 14. — A. Fumagalli. — Angiosarcoma (Peritelioma) primitivo della cornea sviluppatosi sopra cicatrice corneale (Tav. XV) » 435
» 15. — D. Bajardi. — Contributo allo studio clinico e anatomico della Macroglossia muscolare (Tav. XVI) . . » 445
» 16. — P. Fiori. — Contributo alla patogenesi del Galattocele (Tav. XVII) . . . . » 459
» 17. — C. Sacerdotti. — Sulle piastrine del sangue dei mammiferi . . . . » 483

Nuove pubblicazioni. — A. Lustig, *Patologia generale* . » 201
Eduard Kaufmann, *Lehrbuch der Speciellen Pathologischen Anatomie für Studirende und Arzte* » 202
E. Ponfick, *Atlante topografico di Diagnostica medico-chirurgica* . . . . » 202

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 1.

Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Padova,
diretto dal Prof. A. Bonome.

SULLA

PATOLOGIA DEI PLESSI NERVOSI DELL'INTESTINO

Dott. Ettore **RAVENNA**
Aiuto.

(Tav. I)

Scarse sono le nostre cognizioni sulla patologia dei plessi di Meissner e di Auerbach. Soltanto Meier e Bonome si sono occupati dell'argomento istituendo ricerche sperimentali, e pochissimi pure sono i lavori in cui si parla delle modificazioni istologiche spontanee nell'apparecchio nervoso dell'intestino umano.

Meier (1) avvelenò conigli e cavie somministrando per via interna del piombo e ne ebbe, oltre alle comuni alterazioni degli organi negli avvelenamenti, degenerazione sclerosante dei gangli nervosi dei plessi di Meissner e di Auerbach. Intorno ai limiti dei gruppi cellulari egli trovava numerosi elementi connettivali fusiformi, piuttosto piccoli, e nell'interno del ganglio formazione pure di connettivo, le cui fibre anastomizzandosi fra loro, limitavano delle trabecole, nelle cui maglie restavano allogati gli elementi ganglionari. Alterazioni

(1) Meier R., « Experimentelle Studien über Bleivergiftung » (*Virch. Archiv*, Bd. XC, Heft III, 1 december 1882).

notevoli e in grado più o meno avanzato egli poi osservava nelle cellule nervose; cioè tumefazione e intorbidamento del protoplasma per la presenza in esso di numerosi granuli, tumefazione e poi graduale scomparsa del nucleo. Le cellule così degenerate finivano col perdere i loro contorni ed il ganglio appariva trasformato in una massa solida, splendente, con residui degli elementi ganglionari.

Queste lesioni egli ritenne come primitive degli elementi nervosi per l'azione del piombo, non come conseguenza delle modificazioni della mucosa.

Iürgens (1) alla sezione di parecchi individui morti con sintomi di grave collasso, accanto a spiccatissima atrofia dello stomaco e dell'intestino trovò degenerazione grassa delle tonache muscolari e profonde modificazioni regressive dei plessi nervosi.

Essendo stato questo l'unico importante reperto necroscopico, l'autore, in base anche ai sintomi clinici, ammise trattarsi di una nuova malattia, che chiamò *atrofia gastro-intestinale progressiva*.

Degenerazione grassa nelle cellule nervose dei plessi intestinali descrisse Blaschko (2) in un caso di catarro gastro-intestinale cronico seguìto da forte anemia, e nell'intestino di una alcoolista, caduta in preda a cachessia grave.

Sasaki (3) in casi di anemia perniciosa constatò atrofia dei gangli nervosi intestinali. Il protoplasma delle cellule nervose appariva pigmentato in giallognolo; il nucleo era pochissimo o affatto evidente e gli elementi ganglionari finivano coll'assumere quell'aspetto omogeneo splendente descritto dal Meier nell'avvelenamento da piombo.

---

(1) Iürgens, *Berliner klin. Wochenschrift*, n. 23, 5 giugno 1882. — « Ueber Atrofia gastro-intestinalis progressiva » (*Berl. klin. Wochens.*, n. 28, 10 luglio 1882).

(2) Blaschko, « Mittheilung über eine Erkrankung der sympatischen Geflechte der Darmwand » (*Virchow's Arch.*, Bd. XCIV, Heft IV, 1883).

(3) Sasaki, « Ueber Veränderungen in der nervösen Apparaten der Darmwand bei perniciöser Anämie und bei allgemeiner Atrophie » (*Virch. Archiv*, Bd. XCVI, 2 Heft, 1884).

Bonome (1) si occupò della patologia dei plessi nervosi intestinali e istituendo ricerche sperimentali, e studiando le alterazioni che nei plessi dell'intestino umano si determinano spontaneamente.

Una prima serie di esperienze fatta in conigli coll'estirpare il ganglio mesenterico superiore ed il ganglio mesenterico inferiore o col cauterizzarli, determinò negli elementi nervosi dei due plessi di Meissner e di Auerbach l'atrofia e la scomparsa, che manifestavasi piuttosto lentamente, con maggior facilità nella porzione inferiore del tenue, e che si accompagnava talora con profonda atrofia della milza e del fegato e con leggiera ipertrofia della tonaca muscolare dell'intestino stesso.

Una seconda serie di ricerche l'autore intraprese legando dei tronchi delle vene mesenteriche o cauterizzandole per produrne la trombosi, allo scopo di studiare quali alterazioni nei plessi nervosi dell'intestino producessero i disturbi di circolazione.

Venne alla conclusione che usando tale procedimento le alterazioni dei plessi di Meissner e di Auerbach sopravvengono con maggior rapidità ed in modo più esteso che quando si ledano i tronchi nervosi od i gangli del plesso solare. Dopo il ristagno di sangue che si otteneva nelle pareti intestinali colle accennate esperienze, ne veniva di conseguenza la rapidissima mortificazione e la disgregazione degli elementi nervosi. Siccome questa necrosi precede la mortificazione degli altri tessuti, il Bonome crede che « la deficienza dell'azione nervosa contribuisca, insieme allo stagnamento del sangue, ad accelerare la mortificazione di quei tratti di parete intestinale, ove per effetto di uno strozzamento si ostacoli il circolo refluo ».

Le ricerche dell'autore sulle alterazioni spontanee dei plessi nervosi dell'intestino umano furono istituite in casi di catarro

---

(1) Bonome, « Sulla patologia dei plessi nervosi dell'intestino » (*Arch. per le scienze med.*, vol. XIV, n. 17, 1890).

cronico, accompagnato da grave marasma, specialmente in individui pellagrosi; in un caso di anemia perniciosa progressiva e in un caso di saturnismo cronico. La pellagra ed i catarri cronici dell'intestino davano per reperto atrofie semplici e pigmentali dei plessi di Meissner e di Auerbach e così pure il caso di anemia perniciosa progressiva: il saturnismo cronico faceva rilevare alterazioni ben più avanzate, tanto da arrivare fino alla distruzione completa dei plessi.

Incoraggiato dal prof. Bonome, mio maestro, che ringrazio vivamente per gli amorevoli e preziosi consigli di cui mi fu sempre largo; seguendo l'indirizzo che il professore stesso tenne nel suo lavoro, istituii per oltre due anni delle ricerche sulle alterazioni dei plessi di Meissner e di Auerbach, e sperimentando su comuni animali di laboratorio, e studiando intestini umani allo stato patologico. Mi parve interessante di vedere quali modificazioni si producessero negli elementi costitutivi tali plessi somministrando alcune delle sostanze più in uso nella pratica medica, che spesso dànno luogo a gravi avvelenamenti, e che somministrate anche a piccole dosi producono forti enteriti. A tal uopo avvelenai cavie e conigli (gli animali che con maggior facilità si prestano allo studio di questi plessi) con acido fenico, sublimato, olio di crotontilio, arsenico e piombo. Di tutte queste sostanze, tranne che del piombo, nulla si conosce dell'azione che esercitano sui plessi nervosi intestinali. Dei casi di patologia umana volli di preferenza trattare le infiammazioni croniche semplici e specifiche (tubercolosi, sifilide): mi occupai inoltre di moltissime forme di infiammazioni acute. Fu mio scopo di portare un contributo di conoscenze che non mi sembrano prive d'interesse anche nel campo della pratica, e neppure prive di novità, essendosi finora studiata l'azione che sui plessi intestinali determinano solo i catarri cronici.

Il mio studio è perciò diviso in due parti: la prima sperimentale, la seconda di osservazioni anatomiche con suddivisione in forme intestinali acute e in forme intestinali croniche.

PARTE PRIMA — Sperimentale.

Metodi. — Buonissimi risultati dà il metodo suggerito dal prof. Bonome: Fissazione a base di acido osmico e sublimato, macerazione in soluzione satura di acido arsenicico, separazione delle varie tonache dell'intestino a colorazione con carminio allume. Talora ho usato e cogli stessi risultati il carminio boracico e la safranina. Ma essendo dal 1890 (anno della pubblicazione del lavoro del prof. Bonomè) tanto progredita la tecnica, specialmente per quanto concerne il sistema nervoso, non ho voluto trascurare di istituire le mie ricerche con quei metodi che ci permisero in questo ultimo decennio di approfondire tanto le nostre conoscenze intorno alla fine innervazione delle pareti intestinali.

Anzitutto mi potei convincere che l'intestino fresco (sul quale soltanto riescono i metodi di tecnica che sto ora descrivendo) si lascia separare nelle sue tonache con assai minore difficoltà che dopo la fissazione e anche dopo la macerazione con acido arsenicico. Separate le due tonache muscolari, sulla più esterna resta aderente il plesso di Auerbach; e raschiando su quanto resta della parete da una parte l'altra tonaca muscolare, dall'altra la mucosa, resta la sottomucosa col plesso di Meissner. Isolate così le due membrane, le trattai col metodo Ehrlich modificato dal Dogiel (colorazione con bleu di metilene e successiva fissazione con soluzione satura di picrato neutro d'ammonio), in modo che il metodo stesso, che dovrebbe servire solo in vita, desse preparati durevoli anche su tessuti morti, purchè trattati però quando sono ancor freschi. Sulle membrane separate a fresco feci anche l'impregnazione con cloruro d'oro. Inoltre ho sempre fissato un tratto d'intestino in sublimato, per colorare poi con ematossilina, picrocarminio e col metodo di Nissl.

Posso dire che questi metodi si completano a vicenda, sicchè

potei arrivare con questa varietà di tecnica a conclusioni più sicure.

Il metodo suggerito dal prof. Bonome è ottimo: la fissazione a base di acido osmico fa risaltare molto meglio di qualunque altra le particolarità di struttura dell'elemento ganglionare, e fa ottenere pure una buona impregnazione delle fibre nervose, sicchè il plesso si può studiare in tutte le sue parti.

Il metodo Ehrlich-Dogiel dà preparati elegantissimi, col vantaggio di non colorare, o soltanto molto poco, gli altri tessuti oltre il nervoso, vantaggio che si può apprezzare molto per il plesso di Auerbach, che appare chiarissimo, non essendone impedita la vista dalla colorazione della tonaca muscolare sottostante.

Debbo notare che ho ottenuto un maggior risalto degli elementi nervosi lasciando le membrane in picrato neutro d'ammonio, anzichè un'ora, uno, due e persino tre giorni, perchè in tal modo si decolorano meglio gli altri tessuti. Questo metodo, che sarebbe indicato specialmente per le fibre nervose, in tutti i casi in cui fu da me adoperato ha tinto molto bene il corpo cellulare, poco ha colorato i prolungamenti. Questi invece risaltano assai bene col cloruro d'oro, il quale va ad impregnare assai evidentemente persino le ultime e più fine diramazioni delle fibre nervose.

Acido fenico. — Ho avvelenato con acido fenico due conigli introducendone colla sonda a più riprese una soluzione all'1 $^0/_0$: in un coniglio si arrivò progressivamente ad introdurre in una volta 10 cm^3. L'animale andò mostrando segni sempre più evidenti di deperimento, e morì dopo otto giorni. L'altro, dopo che aveva ingerito in tutto circa 10 cm^3, fu ucciso, allo scopo di studiare un avvelenamento più leggiero: non mostrava alcun segno di deperimento.

All'esame macroscopico l'intestino del primo coniglio mostrava i caratteri di un'enterite grave ed acuta: iperemia, emorragie capillari, erosioni della mucosa ed escare superficiali; enterite non grave si riscontrava nell'altro coniglio.

Nel primo dei due animali all'esame microscopico del plesso di Auerbach le cellule ganglionari si mostrano raggrinzate, con pigmento; diminuiti di numero, anzi quasi scomparsi sono i loro nuclei e aumentato invece è il numero dei nuclei nel connettivo che sta fra cellula e cellula. Nel corpo cellulare si mostrano spesso numerosi vacuoli. In alcuni gruppi di cellule se ne vedono di atrofiche e talora si ha una disgregazione tanto marcata, che i residui cellulari formano una specie di reticolo, nelle maglie del quale spiccano i nuclei del connettivo.

Nel plesso di Meissner alcuni gangli si mostrano normali nella loro forma: le cellule hanno conservato i loro reciproci rapporti e solo presentano nel loro protoplasma vacuoli variamente sparsi, numerosi e di grandezza diversa. Altri gangli hanno lesioni molto avanzate, cioè perdita di rapporti fra gli elementi, che si mostrano talora molto allontanati gli uni dagli altri.

Le cellule sono deformate, disgregate, a margini irregolarissimi e le lesioni arrivano sino al punto da ridurre talora il ganglio ad un accumulo deforme di avanzi di cellule e di detriti protoplasmatici.

Lesioni dell'indole stessa, ma non così gravi ed estese, si riscontrano nel coniglio che subì un avvelenamento meno grave, ed in modo speciale nel plesso di Auerbach si nota atrofia e lieve deformità negli elementi ganglionari, e in quello di Meissner presentano lesioni minor quantità di gangli che nel caso precedente, ma alcuni gruppi cellulari presentano alterazioni gravissime e in tutto simili a quelle descritte nel primo caso.

Sublimato corrosivo. — Furono introdotti colla sonda 8 cm^3 di una soluzione all'1 $^0/_{00}$ in un coniglio, che morì due giorni dopo, dando il reperto macroscopico di un'enterite acutissima (emorragie e numerose escare superficiali di color rosso bruno) ed il seguente reperto microscopico:

In parecchi gangli del plesso di Auerbach le cellule sono di grandezza e di forma disuguale, a margini irregolarissimi:

molti elementi sono atrofici e non assumono affatto il colore o mostrano il nucleo poco colorato. Nel plesso di Meissner le alterazioni sono più avanzate; le cellule sono lese specialmente nel protoplasma, talora sino al punto da essere ridotte ad ammassi di detriti, e talora si mostrano semplicemente atrofiche.

Per produrre invece un avvelenamento cronico da sublimato, ne fu introdotta in tre conigli una soluzione all'1 $^0/_{00}$ a dosi che andarono progressivamente crescendo: in tutto ne avrà ciascuno ingerita una quantità di 4 cgr. Uno fu ucciso alla fine del quarto giorno, uno morì all'ottavo giorno e l'ultimo il 13° giorno.

Il reperto macroscopico dell'intestino fu di intense iperemie, qualche emorragia, numerose erosioni della mucosa, nessuna escara.

Alcuni gruppi cellulari del plesso di Auerbach hanno elementi coll'apparenza di vacuoli, ma che, mostrando nel loro interno il nucleo ben colorato, sembrano doversi interpretare come cellule il cui protoplasma è caduto in degenerazione vitrea o è scomparso. Questo fatto osservasi con molta evidenza in quei tratti composti di intreccio di fibre e di cellule che uniscono fra loro i gangli. Nei gruppi cellulari delle membrane trattate con fissatore a base di acido osmico e colorate con carminio allume, negli interstizi lasciati dalle cellule ganglionari, che mostrano la sostanza protoplasmatica di colore giallo brunastro, ed il nucleo di color rosso, si vedono cellule piccolissime, triangolari, con prolungamenti che abbracciano gli elementi ganglionari, molto scure, nelle quali cioè l'impregnazione dell'acido osmico è avvenuta con maggiore intensità.

Trattando col bleu di metilene e col picrato neutro d'ammonio, nel protoplasma di quelle cellule ganglionari che non sono ancora cadute in preda ad un'atrofia molto avanzata, si scorgono concrezioni di colorito verde-smeraldo, a forma talora di granuli, talora di ammassi o blocchi anche più grandi, che stanno o immediatamente vicino al nucleo, o nelle parti più superficiali dell'elemento cellulare. In qualche gruppo queste

concrezioni verdi sono così abbondanti, che occupano tutto quanto il protoplasma, e allora, mentre il corpo cellulare è colorito in verdastro, il nucleo, o residuo di questo, presenta un colorito roseo o violetto pallido. Forse questo color verde-smeraldo è dovuto a una combinazione del picrato d'ammonio col mercurio in grembo al protoplasma della cellula nervosa, perchè non si vede questa tinta speciale in nessun altro dei tessuti componenti l'intestino, e neppure apparve in altri organi dei conigli stessi avvelenati con sublimato, sui quali tentai la medesima colorazione.

Nel plesso di Meissner si osserva lo stesso fatto delle concrezioni verdastre usando lo stesso procedimento. Questo nei gruppi cellulari che hanno ancora conservato la disposizione regolare o almeno l'apparenza del ganglio. Tanto con questo come con gli altri metodi si vede che pochissimi però e molto deformati sono i gangli che hanno resistito al prolungato e grave avvelenamento.

In quasi tutti i preparati la maggior parte dei gruppi cellulari è completamente scomparsa, o si vede solo qualche nucleo circondato da granuli protoplasmatici. Le poche cellule conservate sono atrofiche, raggrinzate, a margini assai irregolari.

Olio di crotontilio. — Furono introdotte tre volte in una cavia da tre a quattro goccie di croton emulsionate finamente in acqua: l'animale morì in cinque giorni, mostrando segni evidenti di deperimento; un coniglio invece subì un avvelenamento più rapido e più acuto, essendo morto due giorni dopo un'unica somministrazione di 6-8 goccie di croton.

All'esame macroscopico l'intestino dei due animali si mostrò fortemente congesto, con qualche emorragia e qualche erosione della mucosa.

All'esame microscopico nella cavia si mostra alterato specialmente il plesso di Meissner, dove, accanto a cellule che conservano la loro grandezza normale, ve ne sono di atrofiche e deformi.

Talvolta le cellule ganglionari si trovano allontanate, e fra

esse notansi elementi fusiformi, meno intensamente colorati e in cui non è affatto visibile il nucleo; non sembrano cellule connettivali; ma si riceve l'impressione di elementi ganglionari in degenerazione vitrea.

Nel coniglio le lesioni non sono diverse, ma si sono istituite in molto maggior numero di gangli, ed in alcuni hanno raggiunto un grado molto più avanzato: nel plesso di Auerbach molte cellule sono atrofiche e molte con disgregazione del protoplasma.

Nel plesso di Meissner si notano tutti i gradi di lesione. Pochissime sono le cellule conservatesi normali: alcuni elementi non sono ben colorabili, sono indecisi nei loro contorni e contengono vacuoli; talora le cellule di uno stesso gruppo sono fuse fra loro, tal'altra sono deformate per raggrinzamento del protoplasma. Gli elementi in qualche ganglio hanno perduto i loro reciproci rapporti, al punto che si vedono persino delle cellule ganglionari isolate.

Arsenico. — Cominciai coll'iniettare nel connettivo sottocutaneo di una cavia pochi milligrammi di As_2O_3 in soluzione acquosa, poi aumentai man mano la dose, fino ad arrivare ad un cgr.

Le ultime iniezioni furono fatte nel cavo peritoneale. L'animale morì con segni evidenti di deperimento otto giorni dopo la prima iniezione. L'arsenico, eliminandosi per via intestinale, determinò una gravissima enterite con intensa iperemia, numerosissime emorragie capillari e molte erosioni della mucosa.

Nel plesso di Auerbach si notano le solite deformazioni di molti elementi: si ha inoltre la formazione di vacuoli grandissimi, che si sostituiscono all'elemento cellulare: in essi si contiene probabilmente sostanza ialina. Questa sostanza forma delle deposizioni molto voluminose che sostituiscono parecchie delle cellule ganglionari di ogni gruppo, e si continuano anche a quelle cellule, che in mezzo all'intreccio di prolungamenti nervosi tengono uniti i gangli fra loro.

Le alterazioni del plesso di Meissner sono evidentissime: atrofia, disgregazione e deformazione degli elementi.

In molti gangli il limite delle cellule è scomparso, sicchè il gruppo degli elementi ganglionari è trasformato in una massa omogenea e granulosa di forma irregolare. Queste masse non lasciano più distinguere i fascetti di fibre nervose che stanno fra gruppo e gruppo di cellule; si tratta evidentemente di profonda degenerazione delle singole cellule di tutto il gruppo e dei filamenti nervosi che da queste si dipartono. Impregnando col cloruro d'oro, la disgregazione cellulare si mostra assai evidente, e spesso vedesi il protoplasma sostituito da vacuoli più o meno grandi.

In ambedue i plessi trattando con acido osmico e carminio allume si vedono quei due ordini di cellule, cui si è già accennato nell'avvelenamento cronico da sublimato: le une evidentemente nervose, con protoplasma giallo brunastro e nucleo colorato in rosso, le altre colorate più in scuro. Nell'avvelenamento per As_2O_3 queste cellule sono evidentissime e molto numerose, e talora anche grandi quasi quanto gli elementi ganglionari.

Sono annidate in mezzo a questi ultimi; hanno forma più o meno regolarmente triangolare, con prolungamenti che sembrano abbracciare le altre cellule del gruppo, cioè quelle che, senza dubbio, per la forma e per la perfetta analogia colle corrispondenti degli altri gangli e normali e patologici, sono le vere cellule nervose dei gangli.

Piombo. — Tre cavie introdussero per bocca progressivamente fino a 2 grammi di acetato neutro di piombo. Dopo 7 o 8 giorni comparvero collasso, stato convulsivo e morte.

L'esame macroscopico non mostrò lesioni molto evidenti nell'intestino: iperemia lieve e qualche erosione della mucosa.

Solo in qualche tratto del plesso di Auerbach si hanno alterazioni degne di nota, cioè diminuzione delle cellule ganglionari; talune sono assai atrofiche e non presentano più il nucleo. In mezzo a queste rare cellule notansi dei nuclei rotondi fortemente tingibili col carminio allume, i quali appartengono a cellule connettive. Questo reperto concorda con quello del Meier; come questo autore, trovai, ma assai di

rado, scomparsa dei limiti normali degli elementi nervosi, al punto da trasformare il gruppo di cellule in una massa unica, con residui degli elementi preesistenti. Vacuoli nel corpo cellulare e nelle fibrille nervose sono chiaramente dimostrabili col cloruro d'oro.

Perfettamente simili alle descritte sono le alterazioni del plesso di Meissner: devesi notare però che in questi avvelenamenti da piombo molto grande è il numero dei gangli rimasti normali, come pure un fatto degno di nota è la comparsa anche qui di quelle tali cellule triangolari, con prolungamenti che abbracciano gli elementi ganglionari, cellule intensamente impregnate dall'acido osmico, che talora sono assai piccole, talora raggiungono quasi la grandezza degli elementi nervosi.

Nota. — A proposito di queste due qualità di cellule, mi sia permessa, ora che ho terminato di esporre i risultati delle mie esperienze, una digressione.

In tutti i preparati fissati coll'acido osmico, in mezzo alle cellule nervose tinte in giallo bruno, ho veduto cellule tinte molto in scuro (senza dubbio per maggiore impregnazione dell'acido osmico), cellule a forma più o meno regolarmente triangolare, fusata, con prolungamenti che limitano degli spazi, in cui sono allogate le cellule nervose. Generalmente queste cellule sono piccolissime e allora sono situate negli interstizi lasciati dagli elementi ganglionari: in questo caso e per la situazione loro, e per i rapporti che assumono entro il ganglio, non v'ha dubbio che bisogna interpretarle come cellule connettivali. Di queste cellule ve ne sono però di più grandi, che o si trovano situate nello stesso piano e frammiste alle nervose, che anzi abbracciano coi loro prolungamenti, oppure talora evidentemente si mostrano in un altro piano dalle cellule ganglionari. Anche questi elementi mi pare che debbano interpretarsi come connettivali, avendo la stessa forma e la stessa disposizione delle cellule piccole.

Ramon y Cajal trovò cellule intorno ai vasi delle pareti intestinali, che egli interpretò come nervose; da Koelliker

invece considerate come connettivali; Dogiel descrive bene queste cellule (1): « Vi sono cellule indipendenti dalle altre dei gangli, analoghe e per forma e per carattere dei prolungamenti a quelle cellule descritte da Cajal come cellule nervose del plesso intestinale. Sono fusiformi, stellate, appiattite, a nucleo ovale, non hanno mai pigmento nè involucro, si colorano col bleu di metilene meglio delle simpatiche..... Se si iniettano i vasi sanguigni dell'intestino, si vede che le une di tali cellule sono nell'avventizia dei vasi, altre sulle pareti dei capillari; altre sono alla superficie dei gangli o dei fasci di fibre dei plessi intestinali ». Si propende a credere, contrariamente all'ipotesi del Cajal, che tali cellule siano connettivali.

Col metodo consigliato precisamente da Dogiel del bleu di metilene e picrato neutro d'ammonio, non mi è mai occorso di vedere tali cellule. È probabile che gli elementi or ora descritti, che risaltano tanto bene tinti in scuro coll'impregnazione dell'acido osmico, appartengano a questa varietà descritta dal Dogiel.

Tali elementi trovai in quantità assai scarsa negli animali sani, e molto abbondanti negli animali avvelenati con arsenico, piombo e sublimato: mi conforterebbe questo fatto nell'ipotesi che si tratti veramente di cellule connettive, perchè starebbe d'accordo col reperto di tutte le enteriti da me fin qui studiate, dove alla diminuzione di elementi ganglionari, si è visto corrispondere l'aumento di elementi connettivali, molto probabilmente dovuto alla proliferazione in seguito allo stimolo della flogosi.

Ho voluto parlare di queste cellule perchè i reperti me ne hanno dato l'opportunità; intendo però di aver accennato semplicemente di volo e senza pretesa quale sia stata l'impressione da me ricevuta intorno alle due qualità di cellule che ho osservato. Ben altri e più profondi studi di istologia nor-

---

(1) « Zur Frage über die Ganglien der Darmgeflechte bei den Saügetieren » (A. S. Dogiel, *Anatomischer Anzeiger*, aprile 1895, pag. 517).

male, e che come tali escono dalla cerchia di queste mie ricerche, richiederebbe l'ardua questione che ha trattato con tanto dettaglio il Dogiel.

Ritornando ora ai reperti delle enteriti sperimentalmente prodotte, mi sembra che da quanto fin qui son venuto esponendo si possa giungere alle seguenti:

CONCLUSIONI.

I. Delle sostanze introdotte nel tubo intestinale delle cavie e dei conigli l'arsenico e il sublimato sono quelle che producono lesioni più gravi negli elementi ganglionari dei plessi di Meissner e di Auerbach. Lesioni profonde producono anche l'olio di crotontilio e l'acido fenico: le alterazioni di minor entità sono quelle prodotte dal piombo.

II. Il plesso di Meissner si mostra più estesamente e più profondamente leso di quello di Auerbach, il che starebbe a indicare che le sostanze introdotte agiscono direttamente sul plesso di cui prima arrivano in contatto. Se fosse altrimenti, il plesso di Meissner, che è dipendenza di quello di Auerbach, dovrebbe essere alterato in via secondaria, e perciò mostrarsi leso come quest'ultimo o meno.

III. Non tutti i gruppi cellulari dello stesso plesso sono egualmente alterati; anzi accanto ad alcuni molto lesi, ve ne sono talora altri che appariscono normali.

IV. Negli elementi ganglionari è alterato o esclusivamente o principalmente il protoplasma. Di questo le lesioni più comuni sono: degenerazione vitrea, vacuolizzazione, raggrinzamento e atrofia: nei casi più gravi si ha perdita di rapporti fra gli elementi ganglionari dello stesso gruppo, fusione del loro protoplasma, o disgregazione del medesimo.

Le alterazioni che hanno colpito il nucleo sono: scomparsa o diminuzione della sostanza cromatica, difficoltà nell'assumere le sostanze coloranti, e talora scomparsa totale del nucleo stesso.

V. Alla diminuzione o alla scomparsa degli elementi gangliOnari corrisponde un aumento del connettivo, la cui produzione è dovuta colla massima probabilità allo stimolo della flogosi.

VI. Esami microscopici dell'intestino hanno mostrato che mentre la mucosa si altera molto gravemente per causa degli avvelenamenti, e questo abbiamo notato sempre anche macroscopicamente, la tonaca muscolare resiste tanto, da apparire pressochè normale, e sembra non risentire in via secondaria delle lesioni, anche se molto avanzate, del suo apparecchio nervoso.

PARTE SECONDA.

Osservazioni anatomiche dei plessi di Meissner e di Auerbach ho istituito in enteriti acute e croniche dell'uomo.

Metodi. — Le prime ricerche furono istituite col metodo dell'acido osmico e acido arsenicico e successiva separazione di membrane, consigliato dal prof. Bonome, e che ho già ricordato. Questo metodo è l'unico che dà un concetto esatto della rete nervosa e dei rapporti che intercedono fra elementi ganglionari e fibre: riesce però soltanto negli intestini relativamente a pareti sottili dei bimbi, ed anche qui con difficoltà grandissima. Questa difficoltà che si incontra nell'ottenere preparazioni molto dimostrative nell'intestino umano era già stata rilevata dallo stesso prof. Bonome.

Pensai perciò di ricorrere ai soliti metodi di ricerca istologica coll'inclusione in paraffina. I liquidi fissatori da me usati furono il sublimato saturo, il liquido di Müller, il bicromato di K al 5 $^{\circ}/_{0}$ e i fissatori a base di acido osmico. In qualche pezzo di parete intestinale ho tentato la colorazione in toto con cocciniglia alluminata e con carminio borico: le sezioni ho colorato con picrocarminio, carminio allume, ematossilina, safranina, fucsina acida e bleu di metilene (metodo di Nissl).

Forme acute.

Donna morta d'infezione puerperale con atrofia gialla acuta del fegato mostrava l'intestino enormemente disteso per intensa paralisi delle sue tonache muscolari; per questo fatto mi parve interessante di studiarne i plessi. All'esame microscopico la mucosa si presenta assai alterata e i vasi sanguigni molto dilatati. Le cellule nervose dei plessi hanno conservato generalmente la loro forma, se si vuol eccettuare qualche irregolarità di contorno. Molte ve ne sono di atrofiche, in pochissime è ben visibile il nucleo, che in alcune è anzi del tutto scomparso. Gli spazi compresi fra le due tonache muscolari, destinati a contenere i gruppi cellulari del plesso di Auerbach, mostrano in qualche punto dei vuoti, dovuti a scomparsa degli elementi ganglionari; questi poi, dove più intense si sono istituite le alterazioni, sono lesi molto profondamente e fino alla disgregazione completa.

Anche in un bimbo morto di eclampsìa mi si presentò l'occasione di studiare i plessi, essendomi stato riferito che aveva presentato disturbi intestinali, ed avendo riscontrato nell'intestino intense iperemie. L'epitelio della mucosa è infatti assai degenerato, molte delle sue cellule sono deformate; le tonache muscolari discretamente infiltrate di elementi connettivali. Rari sono gli elementi normali per forma nei gruppi cellulari dei plessi nervosi; i più sono molto deformi per alterazioni gravi del protoplasma, che è atrofico talora sino al punto da essere ridotto ad un leggiero mantello intorno al nucleo: questo assume difficilmente la sostanza colorante e mostra assai scarsi i filamenti cromatici. In qualche punto le cellule sono diradate, ed il ganglio mostra dei vuoti oppure degli ammassi granulosi derivanti dalla fusione dei detriti di elementi ganglionari preesistenti.

In un caso di enterite emorragica la mucosa è completamente distrutta, le tonache muscolari assai intensamente infiltrate di elementi connettivali giovani, in mezzo ai quali si

notano globuli rossi in via di disfacimento. Poche cellule, o piuttosto avanzi di cellule nervose dei plessi intestinali, atrofiche, deformate, irregolari e pochissimo colorate, con nucleo quasi per niente visibile, sono letteralmente circondate e coperte di elementi connettivali piccoli, dovuti all'infiltrazione della flogosi. Niente altro più si distingue dei gangli nervosi.

Studiai due casi di enterite follicolare, che mostravano le lesioni tipiche del processo: iperemie, emorragie e tumefazione dei follicoli, che al microscopio si mostrano fortemente iperplasici. Nei plessi di Meissner e di Auerbach notasi grande infiltrazione connettivale. Accanto a cellule che appariscono ancora normali, di forma rotondeggiante od ovale, ve ne sono molte di atrofiche, a contorni indecisi e in degenerazione ialina.

All'autopsia di un bimbo di pochi giorni trovai l'intestino fortemente iperemico, con mucosa assai tumefatta e ricoperta di abbondante catarro; tutti i caratteri insomma di un'enterite acuta. Al microscopio la mucosa si presenta notevolmente alterata nei villi e nelle ghiandole, le tonache muscolari sono leggermente infiltrate. Il plesso di Meissner si mostra assai meno leso di quello di Auerbach: la forma e le dimensioni delle sue cellule sono quasi sempre normali, pochissime soltanto di esse hanno margini un po' irregolari e una lieve tendenza al disgregamento; nessuna si presenta atrofica. Il protoplasma finamente granuloso presenta vacuoli in generale assai piccoli, qualcuno solo di volume rilevante. In qualche elemento ganglionare il nucleo assume con difficoltà la sostanza colorante, o sembra circondato da un alone chiaro. Notevoli alterazioni invece si osservano nel plesso di Auerbach: atrofia, degenerazione e disgregazione degli elementi ganglionari.

Gli stessi caratteri rilevati all'esame macroscopico nel caso precedente si osservavano nel crasso di individuo morto di enterocolite acuta, e all'esame microscopico modica infiltrazione parvicellulare, alterazioni e deformazioni notevoli nell'epitelio della mucosa. I gangli dei plessi constano di pochissime cellule nervose e queste non hanno conservato che la

forma più o meno regolarmente triangolare o rotondeggiante loro propria; del resto il loro protoplasma è caduto in degenerazione ialina e il nucleo è poco visibile. Alla formazione del ganglio partecipano in massima parte connettivo con abbondanti elementi giovani, e nuclei ed avanzi protoplasmatici di elementi ganglionari preesistenti.

In un altro caso di enterocolite, ma a forma ulcerosa, gli epiteli dei villi e delle ghiandole sono deformati e spesso fusi fra loro. Nei due plessi nervosi, accanto a qualche elemento ganglionare non molto alterato, ve ne sono di deformi, molto atrofici, contenenti vacuoli, disgregati, o fusi fra loro, con nucleo poco colorabile. Fra gli spazi destinati a raccogliere come nicchie i gruppi cellulari, ve ne sono di quasi vuoti od occupati per gran parte da connettivo o da nuclei di elementi nervosi, circondati solo da un sottile mantello di protoplasma.

Fu preso in esame un caso tipico di enterocolite pseudomembranosa. L'intestino era enormemente aumentato di spessore per la formazione di abbondantissimo essudato fibrinoso stratificato a membrane, le quali non permettevano più di distinguere la tonaca mucosa. All'accresciuto spessore della parete intestinale contribuiva anche l'ipertrofia delle tonache muscolari. Al microscopio non più traccia di mucosa; si scorgono invece a partire dall'esterno della parete intestinale: le tonache muscolari assai ipertrofiche, poi un tessuto formato di cellule e fibre connettivali, con avanzi di elementi epiteliali, goccie di grasso e accumuli di fibrina. Le cellule dei gangli nervosi sono abbastanza regolari per forma, ma parecchie atrofiche, in degenerazione vitrea, assumenti con grande difficoltà la sostanza colorante, e con nucleo quasi più visibile.

Fra le forme acute furono esaminati tre casi di ileo-tifo e se ne ebbe il seguente reperto microscopico: La parete dell'intestino è in tutte le sue parti diffusamente e fortemente infiltrata di elementi connettivali giovani che mascherano la mucosa. I follicoli sono iperplasici, le tonache muscolari non si presentano alterate. Nei plessi nervosi le lesioni più gravi si trovano nei casi di processo maggiormente avanzato e nei tratti

intestinali più vicini alle ulceri. Così in un caso gli elementi ganglionari dei plessi sono in gran parte quasi normali; conservano abbastanza i loro mutui rapporti e mostrano evidentissimo il nucleo: altre cellule sono un po' deformate e con accenno alla disgregazione del protoplasma. In un altro caso nei gangli si vedono poche cellule nervose, e di queste quali più quali meno alterate, atrofiche, in degenerazione vitrea, con nucleo poco evidente. Infine in un ultimo caso le lesioni sono molte avanzate: gli elementi ganglionari in detrito hanno dato luogo alla fusione dei loro avanzi in ammassi irregolari, in mezzo ai quali si possono scorgere anche nuclei di cellule nervose in cariolisi, pochissimo colorati. Reperto costante poi è l'infiltrazione parvicellulare dei gangli, più o meno grande a seconda della gravità del processo.

Forme croniche.

L'esame anatomico di un intestino mostrava un processo di vecchia data, essendo la mucosa atrofica in modo spiccatissimo, ardesiaca per emorragie pregresse, e cosparsa di muco denso giallognolo, talchè si poteva far diagnosi di enterite catarrale cronica atrofizzante. Al microscopio le cellule epiteliali della mucosa si mostrano deformate, le tonache muscolari ridotte di spessore. Nelle cellule nervose dei plessi le alterazioni sono le solite, ma non molto avanzate: irregolarità di contorno, atrofia, degenerazione ialina; queste lesioni sono più spiccate nel plesso di Auerbach.

L'alterazione del rene durata a lungo determina un catarro cronico dell'intestino. Esaminato infatti microscopicamente l'intestino di un vecchio nefritico, gli epiteli della mucosa si scorgono rigonfi e deformi, e la tonaca muscolare modicamente infiltrata. Gli elementi ganglionari si trovano in mezzo ad un abbondante intreccio di connettivo. Le cellule meno alterate tendono a disgregarsi e mostrano nel loro interno dei vacuoli: le più alterate sono atrofiche, raggrinzate, fuse fra loro, con nucleo deforme. Qualche elemento ancora si conserva pres-

sochè normale, più o meno rotondeggiante, con nucleo ben evidente ed a contorno regolare.

Anche la progressiva distruzione del parenchima epatico porta notevoli disturbi nell'intestino; in due casi di tipica cirrosi atrofica notai infatti tutti i caratteri del catarro intestinale cronico, e microscopicamente si vede infiltrazione connettivale estesa a tutta la parete dell'intestino; mucosa quasi per nulla alterata in un caso, abbastanza lesa nell'altro caso di processo più avanzato. Tonache muscolari normali nello spessore e nella struttura. Generalmente le alterazioni dei plessi di Meissner e di Auerbach non sono qui molto gravi. Non mancano però in parecchie cellule ganglionari le lesioni solite che abbiamo già così spesso descritto, e che si presentano in modo più esteso in uno dei due casi presi in esame. Abbiamo cioè atrofia, difficoltà nell'assumere le sostanze coloranti, disgregazione del protoplasma e conseguente fusione degli elementi di uno stesso gruppo, impiccolimento del nucleo e diminuzione della sua cromatina. Il connettivo nei gangli è discretamente aumentato.

Oltre che nelle comuni enteriti croniche semplici, non volli trascurare di studiare lo stato dei plessi nervosi nelle interessantissime enteriti croniche specifiche, nei casi che si presentarono alla mia osservazione. Due bimbi, vissuti pochissimi giorni, mostravano oltre a lesioni di parecchi altri organi, dovute a sifilide congenita, manifestazioni sifilitiche localizzate nel tenue; quali ispessimenti della parete intestinale, iperemia e catarro diffuso. Al microscopio il connettivo si mostra assai aumentato, nella mucosa gli epiteli sono in gran parte distrutti. Le fibro-cellule muscolari dànno l'impressione di essere raggrinzate. Nella serie dei preparati di uno dei casi presi in esame i gruppi cellulari mostrano forma e rapporti benissimo conservati, nelle cellule ganglionari però si ha atrofia, degenerazione ialina del protoplasma, e vacuoli più o meno grandi. Più profonde lesioni si osservano nella serie di preparati dell'altro caso. Poche quivi sono le cellule che conservano la loro forma; la maggior parte di esse sono atrofiche

e talora con protoplasma così ridotto, da non residuarne che una scarsissima quantità intorno al nucleo. Nelle cellule non così profondamente alterate si vedono numerosi vacuoli: gli elementi ganglionari sono circondati da abbondante connettivo. Le alterazioni sono più estese ed avanzate generalmente nel plesso di Auerbach.

Quanto alla tubercolosi ebbi l'opportunità di sezionare due individui con tubercolosi diffusa a tutti gli organi e con nodi nello spessore della sierosa intestinale; questi nodi per la grandezza e per la consistenza dinotavano che il processo durava da molto tempo. All'esame necroscopico rilevai pure tutti i segni di un catarro intestinale cronico. Microscopicamente i nodi della sierosa si rivelano per tubercoli in degenerazione caseosa: gli epiteli della mucosa sono abbastanza alterati, normali invece gli elementi delle tonache muscolari. Nei plessi nervosi in un caso trovai pochissime alterazioni, cioè accenno all'irregolarità di contorno e discreta infiltrazione connettivale. Nell'altro caso le alterazioni sono più profonde, perchè accanto a cellule che appariscono ancora normali, ve ne sono altre deformi, atrofiche, disgregate, con vacuoli, scarsamente colorate e circondate da connettivo neoformato.

Si tratta infine di un gruppo di tubercolosi intestinali ulcerose, in cui si vede infiltrazione connettivale assai abbondante, moltissime cellule giganti, epitelio delle ghiandole e dei villi ora più ora meno alterato. Trattandosi di una forma morbosa tanto frequente ed interessante, credo opportuno di trattare separatamente le lesioni che essa mi ha fatto rilevare nei plessi di Meissner e di Auerbach nei quattro casi da me presi in esame.

Primo caso. — Lesioni molto avanzate in intestino che mostrava lesioni assai gravi anche all'esame macroscopico e che fu studiato microscopicamente in prossimità ad una grande e profonda ulcera. Si nota copiosa infiltrazione connettivale, cellule atrofiche, disgregate, fuse, con nucleo non ben differenziato nè per la forma nè per la colorazione. Le nicchie destinate a raccogliere gli elementi ganglionari mostrano pa-

recchi vuoti, dovuti a scomparsa successiva a disgregazione degli elementi stessi.

Secondo caso. — I gangli conservano i loro rapporti. Le cellule sono atrofiche, a margini non sempre regolari, ma un po' sfumati, con protoplasma in via di fragmentazione, o sclerosato, o in degenerazione pigmentale, o con vacuoli; nucleo abbastanza bene evidente. Lesioni, prese nel loro insieme, non molto gravi.

Terzo caso. — Grandissima infiltrazione connettivale nei gangli, e di conseguenza scarse le cellule nervose. Esse però sono poco alterate, limitandosi la modificazione alla difficoltà nell'assumere le sostanze coloranti. Vi sono sì elementi che presentano le solite lesioni ed in grado abbastanza avanzato, ma in numero assai limitato e vicini ad elementi che si sono conservati normali.

Quarto caso. — Un po' di infiltrazione necessariamente istituitasi, data la natura del processo, non impedisce per nulla di vedere in tutti i loro dettagli i gangli, che constano di cellule chiarissime, ben addossate fra loro, che non lasciano cioè nessuno di quei vuoti che ci è occorso di vedere in parecchi dei casi descritti finora. Le cellule si presentano in generale pochissimo alterate, sia nel protoplasma, che si mostra quasi sempre finamente granuloso, sia nel nucleo, ben colorato e con abbondante sostanza cromatica. Le poche cellule che assumono con difficoltà la sostanza colorante, mostrano il protoplasma anzichè granuloso, coll'apparenza omogenea della degenerazione ialina. Si possono contare in tutto tre o quattro elementi ganglionari con lesioni più profonde, cioè disgregazione o vacuolizzazione del protoplasma, atrofia o scomparsa del nucleo ed irregolarità marcata nel contorno della cellula.

Venendo ad una sintesi dei reperti istologici, che sommariamente fin qui ho descritto, mi sembra che si possa giungere alle seguenti:

CONCLUSIONI.

I. Durante le enteriti acute dell'uomo si verificano nei plessi di Meissner e di Auerbach distruzioni tanto profonde, quali non si osservano nelle enteriti croniche e queste distruzioni sono probabilmente dovute alla gravità ed alla rapidità di decorso dei processi che si sono istituiti: nelle forme croniche invece è dato di seguire meglio le varie specie di degenerazione, tanto nel plesso di Auerbach che in quello di Meissner.

II. Delle forme croniche la tubercolosi intestinale è fra quelle che producono nei plessi le minori alterazioni, astrazione fatta dai tratti ove le manifestazioni della tubercolosi sono più intense, sia sotto forma di ulcerazioni, sia sotto forma di noduli tubercolari, perocchè quivi la distruzione di tutte le tonache dell'intestino si fa anche risentire sui plessi nervosi.

III. Il plesso di Auerbach si mostra spesso più estesamente e più profondamente leso di quello di Meissner, al contrario di quanto si è rilevato nelle enteriti prodotte artificialmente.

IV. Le alterazioni più comuni degli elementi ganglionari sono le stesse di quelle osservate nelle enteriti sperimentali: anche nell'intestino dell'uomo nel corpo cellulare è più leso il protoplasma, il quale mostra degenerazione ialina, vacuolizzazione ed atrofia, e nei casi più gravi disgregazione con successiva perdita di rapporti degli elementi, e fusione di essi in una massa di detriti.

Il nucleo, quando è alterato, si tinge con difficoltà, si mostra atrofico o con scarsa sostanza cromatica, talora non è più visibile.

Accanto ad alcuni gruppi cellulari molto lesi, ve ne sono talora alcuni che appariscono si può dir quasi normali.

V. Quasi sempre si osserva nel ganglio infiltrazione connettivale; più estesa nelle forme croniche, dove prevale l'elemento fibroso, che nelle acute, dove abbondantissime sono le

cellule giovani; sempre però il connettivo formato per opera del processo infiammatorio spontaneo è molto più abbondante di quello che si è visto formarsi nelle enteriti prodotte sperimentalmente.

VI. I varî processi infiammatorî hanno naturalmente determinato lesioni molto gravi della mucosa e che non mi sembra superfluo di ricordare; cioè degenerazione, necrosi e disgregazione degli epiteli delle ghiandole e dei villi. Alle profonde lesioni del plesso di Auerbach non corrispondono invece alterazioni delle tonache muscolari, che si appalesano molto resistenti di fronte ai processi infiammatorî.

Spiegazione delle Figure.

Fig. 1ª. — Coniglio-acido fenico. Plesso di Meissner. Bleu Ehrlich-picrato neutro d'ammonio (Reichert, oc. 4, obb. 8ª). Cellule nervose con numerosi piccoli vacuoli; forme e rapporti ben conservati.

Fig. 2ª. — Coniglio-sublimato, avvelenamento acuto. Plesso di Auerbach. Bleu Ehrlich-picrato neutro d'ammonio (Reichert, oc. 2, obb. 8ª). Cellule nervose atrofiche o irregolari per forma, nucleo spesso scomparso.

Fig. 3ª. — Cavia-olio di croton. Plesso di Meissner. Bleu di metilene (Reichert, oc. 2, obb. 8ª). Accanto a cellule nervose che mostrano le solite alterazioni di forma, si vedono elementi allungati, colorati meno intensamente, senza nucleo, interpretabili quali cellule nervose cadute in degenerazione ialina.

Fig. 4ª. — Cavia-As_2O_3. Plesso di Auerbach. Bleu Ehrlich-picr. d'amm. (Reichert, oc. 2, obb. 8ª). Elementi ganglionari scarsi, atrofici, alcuni a margini sfumati, nucleo quasi mai evidente. Aumentate le cellule connettive.

Fig. 5ª. — Cavia-Piombo. Plesso di Auerbach. Cloruro d'oro (Reichert, oc. 2, obb. 5). Scarse cellule nervose, atrofiche, numerosissimi grandi vacuoli.

Fig. 6ª. — Cavia-Piombo. Plesso di Meissner. Acido osmico-carminio allume (Reichert, oc. 4, obb. 8ª). Le cellule più grandi e più chiare sono nervose conservatesi normali; le piccole scure, annidate fra gli interstizi lasciati dalle più grandi, che anzi abbracciano coi loro prolungamenti, sembrano connettivali.

FIG. 7ª. — Cavia-Piombo. Plesso di Meissner. Acido osmico-carminio allume (Reichert, oc. 2, obb. 8ª). Le cellule più chiare con nucleo centrale sono evidentemente nervose; le più scure, confrontabili colle scure della figura precedente per la posizione loro e perchè anch'esse sembrano in qualche punto abbracciare coi loro prolungamenti gli elementi ganglionari, sono probabilmente da interpretarsi come cellule connettivali.

FIG. 8ª. — Sifilide intestinale. Plesso di Meissner. Acido osmico-safranina (Reichert, oc. 2, obb. 8ª). Alcune cellule atrofiche, molte deformi, qualche grande vacuolo.

FIG. 9ª. — Enterite cronica secondaria a cirrosi atrofica. Plesso di Auerbach. Sublimato-cocciniglia alluminata (Reichert, oc. 4, obb. 5). Scarse cellule nervose; alcune sono scomparse, lasciando un vuoto nel posto da loro occupato; aumentato il connettivo.

FIG. 10ª. — Tubercolosi intestinale. Plesso di Auerbach. Sublimato-picrocarminio (Reichert, oc. 4, obb. 8ª). Elementi ganglionari ben conservati, una sola cellula presenta i margini sfumati; aumentato il connettivo

4



8



10



G. Genta dis. Stab. Prosperini

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 2.

Prof. G. GALLERANI
Direttore dei Laboratori di fisiologia e di fisica sperimentali
nella L. Università di Camerino.

SU LA NATURA E VARIANTI
DEL
RAPPORTO D'ASSORBIMENTO SPETTROFOTOMETRICO
DELLA OSSIEMOGLOBINA
ED IN GENERALE
Sulla legge d'assorbimento in relazione alla concentrazione, allo spessore delle soluzioni colorate, alla natura dello spettrofotometro e alla costituzione chimica della sostanza.

La determinazione del rapporto d'assorbimento $\left(A = \frac{c}{\epsilon}\right)$ è fondamentale a rendere possibile l'analisi quantitativa spettrofotometrica. Infatti, data c (concentrazione) incognita, si può, se è noto A (determinato una volta per sempre per una data sostanza colorante in una speciale regione dello spettro), dedurne il valore mercè la semplice valutazione del coefficiente d'estinzione (1), perchè se $A = \frac{c}{\epsilon}$ sarà anche $c = A\,\epsilon$.

Per la determinazione preliminare del rapporto d'assorbimento A di una data sostanza si fa uso di una soluzione di quest'ultima, il cui titolo (c) sia conosciuto con perfetta esattezza e se ne calcola quindi il relativo coefficiente di estinzione. Essendo noti c ed ϵ il valore della incognita A è presto trovato.

A risultato più preciso si arriva qualora se ne faccia la va-

(1) Per gli spettrofotometri a fasci juxta-posti si ha $\epsilon = -\log I'$ (I' indicando la intensità luminosa residua, valutabile col metodo della fessura variabile) oppure $\epsilon = -\log \cos^2 \alpha^\circ$ (metodo della polarizzazione). Per gli spettrofotometri a fasci sovra-posti il coef. di estinzione si valuta invece secondo la formula $\epsilon = -\log \cot \alpha^\circ$ (metodo delle frange).

lutazione deducendola quale media dei valori ottenuti dallo esame spettrofotometrico di una serie di soluzioni esattamente e diversamente titolate. La deduzione del valore di A, come media di diversi risultati, è necessaria perchè esso non è del tutto indipendente dal grado della concentrazione, come sembrerebbero indicarlo la formula suddetta e il titolo di *costante* che gli si dà.

Si può dire anzi che appartenga a ciascuna concentrazione un diverso rapporto d'assorbimento, onde, a voler essere matematicamente esatti, questo non potrebbe venire considerato quale una costante; e, precisamente, esso diminuisce, sebbene di piccola quantità, col diminuire del titolo della soluzione.

La tabella seguente di Otto (1) dimostra chiaramente quanto sono venuto esponendo:

N°	c	ϵ	ϵ_1	$A=\frac{c}{\epsilon}$	$A_1=\frac{c}{\epsilon_1}$
1	0,0022356 gr.	1,16016	1,55358	0,001927	0,001439
2	21573 »	1,13241	1,51073	1905	1428
3	20843 »	1,10750	1,47813	1882	1410
4	19288 »	1,02487	1,36989	1882	1408
5	19023 »	1,01321	1,35106	1881	1408
6	18156 »	0,96575	1,29316	1880	1404
7	17910 »	0,95364	1,28203	1878	1397
8	17132 »	0,91370	1,22989	1876	1393
9	16892 »	0,90186	1,18575	1873	1390
10	16723 »	0,89619	1,20569	1866	1387
11	16556 »	0,89202	1,19288	1856	1387
12	0,0016184 »	0,87292	1,16938	0,001854	0,001385
			Media:	0,001880	0,001403

(1) Iac. G. Otto, « Untersuchungen über die Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes » (*Archiv f. d. ges. Phys. etc. von Pflüger*, vol. XXXVI, pag. 18).

ove c indica la concentrazione conosciuta, cioè la quantità di ossiemoglobina (sangue di cane) in un cmc. (1); ϵ ed ϵ_1 i relativi coefficienti di estinzione, ed A, A_1 le così dette costanti spettrofotometriche, o rapporti d'assorbimento, corrispondenti, per le due regioni spettrali D 32 E-D 54 E e D 63 E-D 84 E.

Le medie costanti trovate furono ottenute con la massima esattezza possibile, e così vicine al vero da rendere applicabile ai bisogni dell'analisi quantitativa l'equazione $c = A\,\epsilon$, ad onta che l'esperienza non verifichi perfettamente la costanza del rapporto d'assorbimento. Ciò perchè le variazioni dei rapporti d'assorbimento, fra limiti di concentrazione relativamente anche assai estesi, sono molto piccole e, come si disse, trascurabili.

È vero d'altronde però che, per essere più esatti, quando si addivenga alla analisi quantitativa di una sostanza, conviene sempre preparare la serie di soluzioni a titoli tali che stiano fra limiti per i quali è stato determinato una volta per sempre il valore medio del rapporto d'assorbimento, ed è opportuno avere la precauzione di impiegare serie di soluzioni a estremi non molto distanti fra loro per la preliminare determinazione del detto rapporto.

La mancata corrispondenza fra la teoria ed il risultato sperimentale dipende secondo me dalla inesattezza con cui viene in pratica applicata la legge di assorbimento, o legge numerica di Bunsen e Roscoe (2), nei riguardi del rapporto fra estinzione di luce (coeff. d'est.), concentrazione e spessore d'osservazione.

Qualora si faccia passare un fascio di luce attraverso un liquido, in cui sia disciolta una sostanza colorante, si produce una diminuzione nella intensità della luce stessa, e della trasmessa, oltre la intensità, può variare inoltre la proporzione delle singole radiazioni monocromatiche che la costituiscono,

(1) Otto seguì i procedimenti descritti da Noorden: *Zeitschrift f. Physiol. Chemie*, vol. IV, 1880, pag. 9-34.

(2) Bunsen e Roscoe, « Photochemische Untersuchungen » (*Pogg. Annal.*, vol. C, CI, CVIII, CXVII).

potendo variare il potere d'assorbimento, da parte di una data sostanza, per le diverse radiazioni monocromatiche. Ora, siccome v'ha un determinato rapporto fra la estinzione di luce così prodotta e la quantità della sostanza colorante disciolta, si comprende come si possa pensare alla valutazione quantitativa della sostanza medesima (concentrazione della soluzione) dalla entità della estinzione in una determinata regione spettrale.

Per una stessa sostanza colorante, la estinzione di luce che subisce un raggio luminoso, attraversandone una soluzione, dipenderebbe dal numero delle molecole assorbenti che il raggio incontra allineate nel suo cammino.

Ma qui io domando: Dato il medesimo titolo di soluzione, l'assorbimento è direttamente proporzionale allo spessore, in quanto anche il numero delle molecole allineate e incontrate dal raggio è proporzionale allo spessore?

Relativamente alla trasmissione della luce attraverso i corpi trasparenti (1) vi ha una formula con cui si indica la relazione fra la quantità (q) di luce *monocromatica* incidente e la quantità (q') di luce trasmessa. Io desidero riportarla fin d'ora. Essa è:

$$q' = q\, e^{-ax} = \frac{q}{e^{ax}},$$

ove e esprime la base dei logaritmi neperiani, a il coefficiente di assorbimento del mezzo trasparente per la data luce, x lo spessore del mezzo stesso.

Traducendo in parole il significato di questa formola se ne conclude che la quantità di luce trasmessa decresce in progressione geometrica, quando lo spessore cresce in progressione aritmetica.

Ad esempio crescano gli spessori del corpo come 1, 2, 3, 4, etc. e cada su di esso una luce di intensità eguale a 16; sia ridotta la luce incidente, nel passaggio attraverso il primo spes-

(1) Noto che fra la trasparenza e la opacità non c'è che differenza di grado, onde la formula riportata ha valore generale.

sore, ad una intensità, per es., di 8, cioè alla metà; questa sarà la intensità della luce incidente del secondo spessore; la quale, divenuta emergente, sarà ridotta alla intensità di 4. Attraverso il terzo strato si ridurrà a 2; attraverso il quarto a 1. Cioè: crescendo gli spessori da 1 a 2, 3, 4, le intensità della luce emergente decrescono da 16 a 8, 4, 2, 1.

Importa vedere se questa legge corrisponda perfettamente nella pratica e nella pratica spettrofotometrica.

Domando inoltre:

Se aumenta o diminuisce la concentrazione del liquido, aumenterà pure o diminuirà, nell'identico rapporto, anche l'assorbimento?

In genere si dice e si scrive, anche da persone di alto valore, che uno spessore doppio di liquido produce il medesimo effetto assorbente che una soluzione di concentrazione doppia osservata sotto uno spessore due volte minore.

Ora a me sembra che riguardo al rapporto suddetto fra estinzione di luce, spessore e concentrazione delle soluzioni, siano da farsi alcune osservazioni, discutendo e dimostrando la natura e causa della incostanza della costante A, o rapporto di assorbimento.

Infine: è indifferente l'impiego di luce bianca o di un fascio contenente diverse radiazioni piuttostochè di luce monocromatica?

Tutti i risultati degli autori, compresi i miei, ottenuti con lo spettrofotometro, stanno a dimostrare, che anche con lo stesso strumento, se si ottiene col progressivo diminuire della concentrazione (c) una progressiva diminuzione (assoluta) del coefficiente d'estinzione (ϵ), non si ottiene però una diminuzione (relativa) proporzionale a c.

Col crescere di c cresce, in via relativa, il valore di ϵ, onde è appunto che, col diminuire della concentrazione, diminuisce il valore del rapporto d'assorbimento A. E questo è il fatto obbiettivo su cui non v'ha dubbio.

Che matematicamente parlando la suddetta equazione non sia che una espressione approssimativa dell'andamento del fe-

nomeno, lo hanno constatato anche il Noorden (1) ed il Lambling (2) per le due suddette regioni spettrali.

Osservazioni dello stesso significato avevano fatto già lo stesso Vierordt e Settegast (3), per un gran numero di sostanze.

Fra essi il Lambling (4), per spiegare il fenomeno, accenna alla possibilità che molte sostanze coloranti subiscano sotto l'influenza delle diluizioni progressive, dei fatti di dissociazione, e che questi facciano variare lentamente il detto rapporto d'assorbimento della quantità sopraconsiderata.

Anzitutto io faccio qui osservare che siccome il valore relativo di ϵ cresce col diminuire della concentrazione, come ho dimostrato, vorrebbe dire che il processo di dissociazione ha il potere d'aumentare *relativamente* il potere di assorbimento della sostanza colorante, e tanto più quanto più la soluzione di questa è diluita.

A me sembra assai più plausibile un'altra spiegazione. Secondo me, più che a processi di dissociazione che dovrebbero alterare e snaturare la sostanza con modificazione dei suoi caratteri spettrali, il fatto è spiegabile con la seguente ragione di natura fisica.

Mi piace qui invocare le conclusioni a cui perveniva il Melloni nel 1832 relativamente al potere di trasmissione, da parte dei corpi, del calore raggiante; e l'invocazione è giustificata in omaggio a quella teoria della unità delle forze fisiche, che fa di giorno in giorno solenni e luminose conquiste nel campo dei fenomeni naturali, tanto da meritare il nome di legge.

---

(1) Noorden, loc. cit.

(2) Lambling, Thèse de Nancy, 1882.

(3) Settegast, *Wiedemann's Annal. d. Phys. u. Chem.*, vol. VII, pag. 242. Citato dal Lambling (*Arch. de Physiol. norm. et pathol.*, vol. II, 1888).

(4) Lambling, « Des applications de la Spectrophotométrie à la Chimie physiologique » (*Arch. de Physiol. norm. et path.*, ann. 20-21, vol. II, p. 414, 1888).

Considero in primo luogo il rapporto in cui stanno fra di loro la estinzione e lo spessore.

Rapporto fra estinzione di luce e spessore. — Il Melloni, per mezzo del suo termo-moltiplicatore, dimostrò che la quantità di calore trasmesso da un corpo (e quindi, per la reciproca, assorbito), oltre che dalla natura dei corpi trasmittenti (*diatermici* ed *adiatermici* con le gradazioni intermedie) e dal grado di levigatezza della superficie dei medesimi, dipende dal suo spessore (ertezza delle lamine), dal numero delle lamine attraversate dal calore, dalla natura delle lamine già attraversate, nonchè dalla natura della sorgente calorifica e dalla temperatura.

Riguardo alla influenza dello spessore il Melloni trovò appunto che la quantità del calore che attraversa una sostanza diatermica diminuisce con lo spessore del corpo, *ma non però proporzionatamente.*

Con lamine di vetro bianco, i cui spessori erano: 1, 2, 3, 4, osservava che della intensità del calore raggiante che arriva al primo strato della sostanza per penetrare nei successivi, posta essa eguale a 1000 nel suo valore primitivo, passavano al di là delle lamine: 619, 576, 558, 549 intensità residue.

Ora da questi dati del Melloni risulta che, considerando le lastre ad una ad una, le singole lasciavano passare come trasmesse, rispettivamente: $\frac{619}{1000}$; $\frac{576}{619}$; $\frac{558}{576}$; $\frac{549}{558}$ intensità di luce, vale a dire 0,6190; 0,9305; 0,9687; 0,9838. Risulta cioè che il massimo effetto assorbente viene spiegato dal primo strato e poi sempre meno dagli altri. Infatti con una lastra si estinguevano 0,381 di luce; con due 0,424; con tre 0,442; con quattro 0,451, cioè in un rapporto non semplice e in via assoluta aumentante, ma relativamente decrescente, in quanto che la prima lastra assorbiva 0,3810 di luce; la seconda 0,0694; la terza 0,0312; la quarta 0,0161.

Dissi che della intensità primitiva venivano assorbite, col variare dello spessore, le seguenti quantità: 381, 424, 442, 451 p. $^0/_{00}$; dei quali valori le differenze vanno così diminuendo: 43, 18, 9.

Riducendo il 381 all'unità e proporzionatamente gli altri numeri deduco che le quantità di calore assorbito per gli spessori, 1, 2, 3, 4, stanno fra di loro come 1 : 1,1128 : 1,1601 : 1,1837.

Perciò si può concludere che il rapporto fra lo spessore (numero degli strati della sostanza assorbente) e l'estinzione di calore non è un numero costante, giacchè i valori $\frac{1}{1}$; $\frac{2}{1{,}1128}$; $\frac{3}{1{,}1601}$; $\frac{4}{1{,}1837}$; cioè 1; 1,797; 2,586; 3,379 non sono eguali fra loro, ma vanno progressivamente aumentando col crescere dello spessore. Viceversa si dirà che il detto rapporto d'assorbimento va progressivamente diminuendo col diminuire dello spessore, perchè, *relativamente*, cresce la estinzione prodotta.

Nè più nè meno di quello che si ottiene con lo spettrofotometro per i fenomeni luminosi e per le sostanze coloranti. Nè può invocarsi nelle esperienze del Melloni il processo di dissociazione causato, secondo Lambling, dalle diluizioni progressive.

E non solo il Melloni trovò quanto sopra, da cui traemmo le nostre deduzioni, ma constatò inoltre che diverse lamine della stessa sostanza, sovrapposte, intercettano maggior quantità di calore di quella che sia intercettata da una lamina sola, di spessore eguale alla somma degli spessori delle prime, e che, al di là di un certo limite, il calore trasmesso rimane costante, senza subire una successiva diminuzione, ancorchè si seguiti ad aumentare lo spessore o il numero delle lamine sovrapposte.

Sono tanto analoghi i fenomeni studiati fin qui con quelli luminosi, che appunto il Melloni pensò ad una teoria della colorazione del calorico, cioè della *termocrosi*. E come distinse i corpi *adiatermici* in *adiatermici termocroici*, in *adiatermici leucotermici* e in *adiatermici melanotermici*, a seconda che il corpo è, rispetto al calore, colorato o bianco o nero per riflessione, così distinse i *diatermici* in *diatermici termocroici* e in *diatermici leucotermici*, a seconda che il corpo è, rispetto al calore, colorato o bianco per rifrazione,

in quanto lascia passare o alcune o tutte le specie di raggi calorifici.

Il fenomeno studiato è dunque, come pare, un fenomeno generale per le onde eteree di tutte le lunghezze che attraversano i diversi corpi, i quali intercettano o tutte o le une o le altre, in proporzione varia (strie degli spettri), o nessuna, a seconda della natura di essi stessi corpi. Si può pensare dunque che sia la qualità della materia e poi inoltre, subordinatamente, la quantità che agiscono intercettando i raggi calorifici come i luminosi; ciò dicasi per i raggi ultravioletti. Nel fascio calorifico o luminoso vi sono irradiazioni molteplici, cioè di diverso numero di vibrazioni, su cui hanno potere diverso di estinzione le molecole ponderabili di cui è costituito un determinato corpo (trasparenza od opacità).

Considerando come unico spettro quello dato dai raggi calorifici e dai luminosi (differenza nel numero di vibrazioni), noi vediamo, per es., che le soluzioni di allume, di fronte a questo spettro, sono opache per i primi (numero minore di vibrazioni) e trasparenti per i secondi (numero maggiore di vibrazioni). Ciò avviene anche per le diverse onde dello spettro luminoso, i cui elementi diversificano pure per il numero delle vibrazioni (raggi luminosi diversi, assorbiti da corpi assorbenti diversi).

Se si considera ora, riguardo alla quantità, un primo strato di una data sostanza (unità di spessore), esso, conformemente al suo potere d'assorbimento, arresta fra le molteplici irradiazioni quelle per le quali esso non è trasparente, nè lo sarebbero, per la stessa ragione, i successivi, lasciando passare solo quelle radiazioni che, rispetto al suo potere assorbente quantitativo, sovrabbondano, o che sono più refrattarie (poca trasparenza), nonchè quelle che non è in suo potere di arrestare, cioè quelle per le quali la sostanza è completamente trasparente. Queste ultime, mentre le prime vanno man mano estinguendosi nei successivi strati, passano tali e quali per la stessa ragione che sono sfuggite all'azione del primo strato.

Per queste avviene quello che si verifica per una determi-

nata qualità di luce attraversante vetri dello stesso colore. Se la luce solare cade sopra un vetro azzurro, passano per quest'ultimo i soli raggi azzurri, i quali, incontrandosi poi in un secondo vetro pure azzurro, passano completamente ancora.

Da ciò intanto risulta che la estinzione va man mano aumentando in via assoluta, ma diminuendo però in via relativa rispetto agli strati antecedenti già attraversati, ma specialmente rispetto ai primi.

I raggi refrattari rispetto ai diversi corpi variano in quantità a seconda della natura del corpo. Vi sono sostanze rispetto a cui sono refrattarie tutte le specie di irradiazioni, come, per esempio, il salgemma, il quale lascia passare egualmente il calore da qualunque corpo venga emanato, come il vetro che fa altrettanto per i raggi luminosi.

Orbene negli ultimi strati di un corpo, che pur non si comporta come il salgemma od il vetro, possono ridursi alcuni raggi fra i molteplici che costituiscono il fascio e rispetto a cui il corpo agisce come il salgemma od il vetro.

Si abbia un cubo cavo di vetro, contenente una soluzione di una data sostanza colorante a concentrazione determinata; e si faccia passare attraverso di esso un fascio luminoso. Un altro fascio luminoso della identica intensità si faccia passare attraverso a due identici cubi, riempiti della medesima soluzione colorante e messi l'un dopo l'altro.

La estinzione di luce nel primo strato è uguale nei due casi considerati, giacchè indicando con m il numero delle molecole di pigmento contenute nella soluzione di ciascun cubo, il primo strato presenterà alla luce $(\sqrt[3]{m})^2$ molecole sia che la luce passi attraverso un cubo o due uniti.

Riguardo allo spessore il numero delle molecole allineate nel secondo caso sarà doppio di quello che nel primo caso, ma non doppia sarà l'estinzione definitiva, ad onta che il numero degli strati, aventi lo stesso numero di molecole, sia doppio, perchè, aumentando lo spessore, non aumenta (Melloni) nella stessa proporzione la estinzione, ma in proporzione minore; onde la estinzione nel secondo caso sarà minore

del doppio di quella che si verifica nel primo caso. Cioè la luce trasmessa da due cubi uniti sarà maggiore che il doppio di quella che viene trasmessa da un solo cubo.

Vero è che nella pratica spettrofotometrica si dovrebbero utilizzare le così dette luci monocromatiche (1), per le quali un dato corpo assorbente, come, ad es., il sangue, è o non è trasparente, e che per la determinazione del rapporto di assorbimento si dovrebbe scegliere quella luce omogenea su cui ha potere assorbente la data sostanza; per ciò sembrerebbe non potersi invocare la parte di luce di un fascio bianco, i cui raggi sono più o meno refrattari all'azione delle molecole assorbenti e dei quali rimangono per gli strati successivi quelli sempre più refrattari, o per i quali è più trasparente una data sostanza.

È da considerare però che, in pratica, non è possibile utilizzare, come vorrebbe la pura teoria, luce veramente monocromatica: la determinazione di A si fa per un numero relativamente grande di irradiazioni di lunghezza d'onda diversa (regione esaminata), rispetto a cui le molecole ponderabili della sostanza si comportano in modo vario; per le quali, cioè, queste ultime sono opache o trasparenti, a seconda appunto del numero delle radiazioni luminose diverse.

Vuol dire che il fenomeno sarà meno accentuato per quanto minore sarà il numero dei raggi diversi limitati nella regione esaminata; ecco perchè le differenze constatate nella costante A non sono molto sensibili.

In altre parole, essendo il coefficiente di assorbimento di una sostanza diverso rispetto alle varie radiazioni elementari, non si verificherà la

$$Q_1 = Q \cdot e^{-ax},$$

nella quale Q è la quantità di luce incidente non monocromatica, costituita cioè da n quantità (q) parziali di radiazioni elementari e Q_1 la quantità di luce trasmessa della identica

(1) Vogel, « Prakt. Spectralanalyse irdischer Stoffe », Noerdlingen, 1877, pag. 337.

composizione (proporzioni) della incidente. Gli *n* coefficienti relativi (a) sono molto diversi fra loro, onde per ciascuna radiazione l'effetto di estinzione sarà diverso, cioè il valore di

$$q_1 = q \cdot e^{-as}$$

varierà per ogni singola radiazione.

Da quanto ho detto riguardo al calore risulta come corollario il fatto, pure constatato dal Melloni, che la natura della sorgente calorifica ha influenza sulla diatermicità relativa dei corpi, giacchè, con quella, varia la proporzione dei raggi emanati e quindi quella dei raggi trasmessi da una data sostanza. Altrettanto si può dire per la luce; e allora ne sorge quale conseguenza un'utile nozione per la scelta ed uso della sorgente luminosa nelle ricerche spettrofotometriche.

Risulta non doversi mutare il genere e qualità di lampada in una determinata serie di ricerche, dopo d'avere con essa stabilito il rapporto d'assorbimento A di una data sostanza.

Si può concludere intanto dall'anzidetto che in pratica, *coll'aumentare dello spessore, l'estinzione prodotta, se aumenta in via assoluta, diminuisce in via relativa* (*allo spessore*) *e nel senso sovraesposto*, che cioè coll'aumentare dello spessore la quantità di luce trasmessa, se diminuisce in via assoluta, non diminuisce d'altrettanto, ma meno, in via relativa (allo spessore).

Rapporto fra estinzione di luce e concentrazione. — Si dimostra inoltre che non esiste neppure semplice proporzione diretta fra l'estinzione di luce e la concentrazione.

Si considerino due recipienti di vetro cubici ed eguali (unità di volume). Si riempia l'uno di una soluzione di una data sostanza, p. es. di ossiemoglobina, a concentrazione determinata, e sia *m* il numero totale delle molecole. Si riempia l'altro di una soluzione della medesima sostanza a concentrazione doppia della prima: sarà $2m$ il numero totale delle molecole. Immaginando la soluzione omogenea e considerandola costituita, nel senso di una delle tre dimensioni eguali, da

tanti strati, ciascuno dello spessore di una molecola, nel primo caso il numero degli strati allineati sarà eguale a $\sqrt[3]{m}$; nel secondo caso a $\sqrt[3]{2m}$, con una relatività di $1 : \sqrt[3]{2}$, o, in genere, per n volte la concentrazione primitiva: $1 : \sqrt[3]{n}$.

In ciascuno degli strati poi saranno disposte le molecole rispettivamente in numero di $(\sqrt[3]{m})^2$ e di $(\sqrt[3]{2m})^2$, con una relatività espressa da $1 : \sqrt[3]{4}$, e, in genere, da $1 : \sqrt[3]{n^2}$.

Intanto potremo dire riguardo al numero delle molecole:

$$(\sqrt[3]{m})^2 . \sqrt[3]{m} = \frac{1}{2} (\sqrt[3]{2m})^2 . \sqrt[3]{2m} = m \quad [1].$$

Ma se il rapporto di estinzione relativo al primo strato (opacità del primo strato) nei due casi può essere rappresentato dalla $(\sqrt[3]{m})^2 : (\sqrt[3]{2m})^2$; se sta cioè in proporzione del numero delle molecole, nel secondo caso l'estinzione non è doppia di quella che si verifica nel primo, perchè $(\sqrt[3]{2m})^2$ è minore di $2(\sqrt[3]{m})^2$; inoltre l'estinzione, nel senso degli strati o dello spessore (molecole allineate), non sarà nei due casi egualmente rappresentata dal rapporto: $\sqrt[3]{m} : \sqrt[3]{2m}$, perchè col crescere del numero degli strati (numero delle molecole allineate o spessore), non cresce proporzionatamente l'estinzione, ma meno, oltre che $\sqrt[3]{2m}$ non è il doppio di $\sqrt[3]{m}$, onde se la identità [1] è vera per il numero delle molecole, non lo sarà per la intensità della estinzione, divenendo relativamente minore $\sqrt[3]{2m}$. O, egualmente, i quozienti $1 : \sqrt[3]{n}$ e $1 : \sqrt[3]{n^2}$, corrispondenti ai rapporti, rispettivamente, il primo fra il numero delle molecole allineate nei due casi e il secondo fra quello delle molecole nei singoli strati nei due casi contemplati, non corrisponderanno alla entità della estinzione.

Perciò l'estinzione nel secondo recipiente cubico non sarà

il doppio rispetto a quella che si verifica nel primo, ma minore ad onta che in quello il numero delle molecole totali sia il doppio. Non si può dire che a una concentrazione doppia corrisponda il doppio di estinzione. L'estinzione quindi non cresce proporzionatamente colla concentrazione in un rapporto semplice.

Rapporto fra concentrazione e spessore nei riguardi della estinzione. — E non è neppur esatto ammettere che possa considerarsi la concentrazione come lo spessore, in modo da ritenere che una concentrazione doppia di un'altra abbia lo stesso effetto sulla luce che uno spessore doppio di quest'ultima, o che, data una concentrazione doppia di un'altra, se ne debba ridurre precisamente a metà lo spessore per averne lo stesso effetto ottico.

Invero prendiamo: 1) un cubo cavo contenente una soluzione di una data sostanza, p. es. di *ossiemoglobina*, a concentrazione determinata; 2) un cubo eguale con una soluzione della stessa sostanza di concentrazione due (n) volte maggiore; e infine: 3) due cubi eguali fra loro e ai precedenti, messi l'uno di seguito all'altro e contenenti una soluzione di titolo eguale a quello della prima ($^1/_2$ della seconda). Si dimostra che l'assorbimento subìto dalla luce, attraversando questa coppia, non è eguale a quello determinato dal secondo cubo liquido.

Invero noi abbiamo per i tre casi, rispettivamente, un numero di strati allineati: $\sqrt[3]{m}$, $\sqrt[3]{2m}$, $2\sqrt[3]{m}$; e in ciascun strato un numero di molecole rispettivamente: $(\sqrt[3]{m})^2$, $(\sqrt[3]{2m})^2$, $(\sqrt[3]{m})^2$.

Riguardo al numero degli strati, cioè delle molecole allineate, si vede come esso sia nel terzo caso ben diverso da quello nel secondo caso, giacchè $2\sqrt[3]{m}$ è maggiore di $\sqrt[3]{2m}$, non però del doppio, ma propriamente il doppio di $\sqrt[3]{m}$; il secondo sta al terzo come $1 : {}^1/_2\sqrt[3]{2}$, e, in genere, come $1 : {}^1/_n\sqrt[3]{n}$.

Relativamente al primo strato, il numero delle molecole, e quindi l'estinzione, è, per il cubo a concentrazione doppia (2° caso), maggiore che nel caso (3°) dei due uniti a concentrazione metà e propriamente nella proporzione: $\sqrt[3]{4} : 1$, o anche: $\sqrt[3]{n^2} : 1$.

Se non fosse vera la legge del Melloni applicata alla luce, gli effetti ottici nel terzo caso sarebbero eguali a quelli del secondo, perchè

$$(\sqrt[3]{m})^2 \,.\, 2\sqrt[3]{m} = (\sqrt[3]{2m})^2 \,.\, \sqrt[3]{2m} = 2m \,; \quad [2]$$

ma noi abbiamo veduto che coll'aumentare del numero degli strati (numero delle molecole allineate) non aumenta proporzionatamente l'estinzione, per cui col diventare da $\sqrt[3]{2m}$ a $2\sqrt[3]{m}$, il numero degli strati, non aumenta l'estinzione da $\sqrt[3]{2m}$ a $2\sqrt[3]{m}$, mentre, coll'aumentare del numero delle molecole del primo strato da $(\sqrt[3]{m})^2$ a $(\sqrt[3]{2m})^2$ aumenta proporzionatamente l'estinzione, onde per l'estinzione non è più vera l'eguaglianza [2] che è vera per il numero delle molecole; infatti $\sqrt[3]{2m}$ diventa più piccolo. Perciò l'estinzione nel 3° caso sarà minore che nel secondo ad onta che sia eguale nei due casi il numero $2m$ delle molecole.

Dunque non solo la quantità delle molecole ma anche la disposizione diversa di esse ha un'influenza sulla estinzione, in modo che, pur rimasta eguale la prima, nòn è indifferente quest'ultima.

Non si può dire adunque che una concentrazione doppia corrisponda per gli effetti a quella d'uno spessore doppio di concentrazione metà. Dunque concentrazione e spessore non sono precisamente in proporzione fra loro.

Venendo ora all'applicazione per il caso nostro si comprende come il rapporto d'assorbimento A dell'emoglobina debba pro-

gressivamente diminuire coll'aumentare della concentrazione, in quanto i valori di ϵ nella formula $\frac{c}{\epsilon} = A$, vanno decrescendo meno rapidamente che quelli delle corrispondenti concentrazioni c, e che i valori, p. es., di 0,001880 per la regione D 32 E — D 54 E, e di 0,001403 per la regione D 63 E — D 84 E dello spettro dati da Otto non rappresentino che medie di valori diversi fra loro, che variano rispettivamente nei due casi da 0,001927 a 0,001854, e da 0,001439 a 0,001385.

Così nessuna contraddizione esiste fra la teoria e i dati di fatto.

Intanto ora è facile comprendere come non siano rigorosamente esatte, per quanto esprimano una approssimazione alla verità, le formule: $I_r = \frac{I}{n^e}$; $\epsilon = \frac{\log. I_r}{e}$; $\epsilon = -\frac{\log. \cos^2 \alpha}{e}$; $\epsilon_1 = -\frac{\log. I_r}{e/n}$ (ad una concentrazione n volte maggiore), o $\epsilon_1 = -n\epsilon$, nelle quali e indica lo spessore.

Qui, implicitamente, si identifica negli effetti concentrazione e spessore, tanto che si divide e per n ed $\frac{e}{n}$ si considera come uno spessore. Con la $\epsilon_1 = -\frac{\log. I_r}{e/n}$ si vorrebbe esprimere dagli autori che l'effetto ottico di estinzione è uguale a quello della soluzione a concentrazione n volte minore, purchè, si dice, questa sia osservata sotto uno spessore eguale a $\frac{e}{n}$.

Se $\epsilon = -\frac{\log. I_r}{e}$ si riduce a $\epsilon = -\log. I_r$, ammettendo $e = 1$ (un centimetro di spessore attivo), con ciò si intende mettere in rapporto diretto ϵ con e.

Dall'anzidetto si deducono due conseguenze: primo, che quanto più distanti fra di loro sono i limiti delle concentrazioni impiegate per la determinazione di A, tanto maggiori sono le oscillazioni dei singoli valori di essa, e quindi le medie meno approssimate al vero, d'onde l'errore sempre più sensibile; secondo, che quanto minore è il titolo delle soluzioni impiegate, tanto maggiore è il coefficiente di estinzione in relazione alla concentrazione, e che perciò tanto più piccolo sarà il rapporto d'assorbimento.

Riguardo alla prima conclusione osservo che nella pratica spettrofotometrica l'errore non è sensibile perchè le differenze di *c* sono frazioni molto piccole, come si osserva nella tabella di Otto soprariportata. Nei limiti, molto vicini, delle concentrazioni a titolo estremo (0,0022356 e 0,0016184 gr. di ossiemoglobina nella prova di Otto), esistono già, da parte dell'occhio, per le sostanze coloranti, limiti assai estesi di percettibilità dell'estinzione di luce utilizzata nell'uso dello spettrofotometro; anzi, al di là di questi limiti (ove l'errore sarebbe sempre rimarcabile), la soluzione diverrebbe così diluita o concentrata, da sfuggire all'apprezzamento ottico.

Ecco perchè Otto poteva raggiungere la meravigliosa approssimazione alla verità, cioè alla teoria, quale risulta dalla più volte menzionata tabella.

Del resto io sono dell'opinione del Lambling (1), che talora i valori di A presentino delle oscillazioni considerevoli, come potè egli e potei io osservare con qualche apparecchio, ad onta della esattezza, raggiunta per la acquistata pratica, nella singola determinazione, e che talora i detti valori siano lontani dal crescere o decrescere con la regolarità osservata da Otto per l'ossiemoglobina, ciò che può fare davvero contrasto con la precisione rimarchevole di ciascuna delle osservazioni spettrofotometriche considerate a parte.

È giusta in questo caso la spiegazione data dal citato autore, che l'analizzatore cioè non sia punto identico a sè stesso nelle diverse posizioni angolari che gli si dànno, o, in altri termini, che non si verifichi sempre esattamente la legge di Malus: $O = I \cos^2 \alpha$. E ciò, aggiungo, ad onta che l'analizzatore soddisfaccia alle altre condizioni generali richieste, che sia cioè, nella posizione zero dell'apparecchio, perfettamente centrato, e che coincidano i piani di polarizzazione di esso e del piccolo nicol polarizzatore.

La perfezione nella costruzione di questi prismi non corrisponde sempre alla precisione matematica della teoria; di qui le oscillazioni anche nelle mani del più provetto osservatore.

(1) Lambling, loc. cit.

È importante però osservare qui che anche con gli apparecchi spettrofotometrici (di Vierordt, di Krüss, etc.), in cui non si utilizza la polarizzazione per la determinazione del coefficiente di estinzione, si verifica egualmente la sopradiscussa incostanza di A, per il progressivo variare di ϵ relativamente a c, incostanza nel senso da me rilevata.

Riguardo alla seconda conseguenza, che cioè i valori anche medii di A diminuiscono col diminuire del valore medio delle concentrazioni impiegate, faccio osservare che il valore diverso ottenuto dagli autori con spettrofotometri diversi, dipende, fra l'altro, anche da ciò che i diversi apparecchi esigono concentrazioni a titolo (medio) diverso, per la più facile percettibilità nella valutazione dei fenomeni di estinzione.

Oltre alla progressiva variazione di A col progressivo variare del titolo di soluzione, qualunque sia l'apparecchio impiegato, è interessante osservare che il valore medio del detto rapporto varia per la medesima sostanza, a seconda che s'impiega l'uno o l'altro degli spettrofotometri.

Così Noorden, con l'apparecchio primitivo di Hüfner, otteneva come valore di A, a D 63 E — D 84 E dello spettro, il valore 0,001000, e J. G. Otto (1), con lo spettrofotometro di Vierordt, 0,001076 e, con lo strumento perfezionato di Hüfner, 0,001403.

La ragione delle dette variazioni, aggiungeva il Lambling nel lavoro citato, ci sfugge ancora totalmente.

Più tardi però egli (2) studiò l'argomento confrontando il valore assoluto dei risultati ottenuti *in un determinato caso* coi diversi spettrofotometri. In seguito ai suoi studi spiega, almeno in parte, le differenze suaccennate, per quanto riguarda gli apparecchi di Hüfner, ammettendo che nel primo modello di Hüfner la polarizzazione avvenga in un modo molto

(1) J. G. Otto, loc. cit.

(2) Lambling, « Sur les variations du rapport d'absorption des matières colorantes, et spécialement des matières colorantes du sang, avec la nature de l'appareil photométrique ». Compte rendu du Congrès international de Rome, e *Arch. ital. de Biologie,* vol. XXII, f. II, p. LXXIII.

imperfetto, in quanto molti raggi luminosi della sorgente, la quale presenta una certa estensione, cadono sullo specchio sotto un angolo diverso da quello di polarizzazione e fanno sì che il fascio polarizzato contenga sempre una certa quantità di luce naturale. Da ciò la logica conseguenza che, per ridurre la luce polarizzata di quanto necessita per avere una estinzione eguale a quella prodotta dalla soluzione della sostanza colorante esaminata, bisogna ruotare l'analizzatore di un angolo che è maggiore di quello che dovrebbe essere se l'inconveniente non si avverasse, o se si impiegasse il nuovo apparecchio di Hüfner, in cui il polarizzatore è costituito da un nicol, per il quale l'inconveniente suddetto viene eliminato.

Da tutto questo egli conchiude che per una medesima soluzione colorata i coefficienti di estinzione osservati devono essere più elevati, e quindi i rapporti d'assorbimento più deboli nel primo modello dello spettrofotometro di Hüfner, come infatti abbiamo veduto.

Faccio osservare però che nel primo modello di Hüfner di cui si parla, le intensità luminose dei due spettri *iuxtaposti* già prima dell'esperienza, cioè prima che si interponga fra la sorgente luminosa e l'obbiettivo la soluzione di sostanza colorante, sono assai diverse, nel senso che lo spettro dato dalla luce polarizzata subisce anzi una forte estinzione in causa del sistema particolare di polarizzazione tanto che è indispensabile, più che nel modello nuovo, di eguagliare le intensità dei due spettri molto diversi riguardo a quest'ultima, mediante il solito vetro a cuneo affumicato.

E, interposta la vaschetta col mezzo assorbente, il campo d'osservazione rimane *poco chiaro*, mentre diventa confuso se si cerca di togliere l'inconveniente coll'aumentare la larghezza della fessura al collimatore.

Io non nego che trovandosi nel fascio polarizzato una certa quantità di luce naturale, questa importi la conseguenza tanto logica ammessa dal Lambling: credo però che in causa della poca chiarezza del campo spettrale, cioè della forte estinzione subìta per il sistema particolare di polarizzazione, si renda

anche necessario l'uso di soluzioni, la cui serie abbia limiti di concentrazione abbastanza bassi (soluz. con poca sost. colorante). Ciò importa, per la mia teoria, valori assoluti di ϵ minori, ma relativi (rispetto alla concentrazione) maggiori, da cui più piccolo il rapporto $\frac{c}{\epsilon}$ nelle singole determinazioni e nella media. Questa è secondo me una almeno delle ragioni esplicative della differenza sopramenzionata.

Se nella determinazione di A con lo spettrofotometro di Vierordt, fatta da Otto (1), sono alti i titoli delle soluzioni impiegate e ciò nullameno il valore medio di A è minore che per l'apparecchio di Hüfner, pur essendo la *c minimum* impiegata per l'apparecchio di Vierordt (gr. 0,003593) maggiore che la *maximum* impiegata per quello di Hüfner (gr. 0,0022356), se cioè noi abbiamo per concentrazioni maggiori costanti minori, bisogna pensare che i due casi non sono paragonabili tra loro, essendo il sistema di Vierordt affatto diverso da quello di Hüfner, e che per il primo la estinzione di luce si determina in base ad un principio fotometrico del tutto diverso. Invero l'estinzione nell'apparecchio di Vierordt (come in quello di Krüss) è valutata non già col mezzo della polarizzazione, ma in ragione inversa della larghezza della fessura del collimatore, *iuxta-posta* alla metà fissa oscurata dalla estinzione di luce prodotta dalla sostanza colorante, e ciò secondo la formula: $\epsilon = -\log. \frac{x}{100}$, in cui x indica la larghezza a cui deve ridursi la fessura per ottenere una estinzione eguale a quella prodotta dalla soluzione di una sostanza colorante, in una regione spettrale determinata, e 100 indica la larghezza primitiva della fessura stessa.

Variando il mezzo di valutazione, varia ancora il valore numerico esprimente l'estinzione e quindi anche il rapporto d'assorbimento. Ecco perchè necessita determinarlo esattamente per ciascun apparecchio.

Lo strumento di Vierordt, come quello di Krüss, fra i

---

(1) Otto, loc. cit.

suoi difetti ha il vantaggio della chiarezza dello spettro anche in corrispondenza del bleu e violetto, onde permette l'analisi di soluzioni più concentrate, e quindi con ε *relativamente* più piccoli cioè con A maggiori.

Con questo apparecchio inoltre noi troviamo che per limiti abbastanza estesi di *c* (da gr. 0,008001 a gr. 0.003593 in 12 determinazioni di Otto (1)), si ottengono singole A con limiti fra di loro più vicini di quelli ottenuti con lo spettrofotometro di Hüfner, se si pensa ai limiti estremi più vicini delle *c* per quest'ultimo.

In quello adunque è più lenta la diminuzione progressiva di A, cioè la media dei rapporti di assorbimento è più approssimata alla verità.

È questa l'utilità che deriva dalla chiarezza dello spettro e dalla possibilità quindi di impiegare soluzioni a titolo maggiore, per le quali, dunque, gli errori sono anche minori.

La ragione di ciò sta nel fatto che per concentrazioni crescenti le estinzioni non crescono proporzionatamente, ma in un rapporto sempre minore, onde, fra due concentrazioni limite a titolo maggiore, si hanno estinzioni con oscillazioni più piccole che fra due concentrazioni limite a titolo minore, pur essendo nei due casi eguali le differenze fra le due coppie di concentrazione limite. Da ciò la conseguenza per la scelta dei titoli di soluzione da esaminarsi.

Nell'apparecchio primo di Hüfner le oscillazioni di A erano dunque maggiori per la ragione opposta.

Parlando di un'altra causa che può alterare la misura delle intensità restanti Lambling (2) fa osservare inoltre che nel primo apparecchio di Hüfner, non essendo il nicol a faccie d'entrata normali, ne deriva che, nella rotazione di esso, l'angolo che fa il piano di polarizzazione del fascio incidente con il piano di incidenza, varia da 90° a 0°, onde conclude che la perdita per riflessione, subìta dal fascio polarizzato alla faccia

---

(1) Otto, loc. cit.

(2) Lambling, « Sur les variations du rapport d'absorption etc. », l. cit.

d'entrata dell'analizzatore, varia con la posizione di questo, vale a dire con la concentrazione delle soluzioni esaminate.

Pur ammettendo questa causa della incostanza di A, sempre che essa agisca in modo da dare un valore *relativo* di ε ognor più piccolo col crescere della concentrazione e quindi un valore progressivamente aumentante di A, resta il fatto che anche senza l'inconveniente del primo apparecchio di Hüfner, accennato giustamente dal Lambling, si mantiene la detta incostanza, sia pure in maniera diversa, la quale incostanza adunque deve essere attribuita ad altra causa principale, che, stando nella legge di assorbimento, viene ad essere comune a tutti gli apparecchi, e che appunto, secondo me, è l'anzidetta.

Dal suesposto risulta la necessità di determinare per ogni spettrofotometro e per ogni sostanza colorante, una volta per sempre, il rapporto d'assorbimento A. Solo a questo patto sono confrontabili i risultati offerti dai diversi apparecchi, se non avessero dato che il semplice coefficiente d'estinzione che, per sè, nulla dice di assoluto.

Fu in questo módo che Otto (1), riferendo le medie delle sue determinazioni sul contenuto dell'emoglobina nel sangue dell'uomo sano, potè confrontare i suoi risultati, in valori assoluti, con quelli ottenuti fra gli altri da Wiskemann (2) e da Leichtenstern (3) in via solamente relativa. Questi autori avevano calcolato, con lo spettrofotometro di Vierordt, il solo coefficiente d'estinzione. Otto dovette stabilire, per il medesimo apparecchio, la costante A, che, per la regione spettrale D 54 E — D 87 E utilizzata, risultò eguale a 0,001058. Col mezzo di essa potè utilizzare i dati dei su nominati autori, confrontandoli con i propri, e potè concludere che quelli di Leichtenstern (gr. 14,16 per 100 cmc. di sangue negli uomini; gr. 13,10 nelle donne) corrispondono assai bene con

(1) Otto, loc. cit.

(2) Wiskemann, *Zeitschr. f. Biologie*, vol. XII, 1876, pag. 434.

(3) Leichtenstern, « Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes in gesunden und kranken Zuständen », Leipzig, 1878, pag. 29-58.

i suoi di gr. 14,57 e gr. 13,27; mentre quelli di **Wiskemann** non rappresentano che il valore minimo (gr. 12,28 - gr. 10,21).

Ripeto quanto dissi in principio; che, cioè, ad onta della detta incostanza del rapporto d'assorbimento, è sempre applicabile ai bisogni dell'analisi quantitativa l'eguaglianza $c = A\,\epsilon$ specialmente col nuovo modello di **Hüfner**, giacchè, applicando alle varianti e alle medie di A il metodo degli errori, si vede come questi siano insignificanti e assai minori che quelli relativi ai valori ottenuti con altri sistemi, come dimostro in un mio *Trattato di Spettrofotometria* già ultimato e di prossima pubblicazione.

Era utile in ogni modo dimostrare quale è la natura ed entità delle variazioni del rapporto d'assorbimento dell'ossiemoglobina relativamente allo spessore, alla concentrazione, ed allo spettrofotometro impiegato.

Era necessario sapere:

1° che la estinzione di luce non è proporzionale in un rapporto semplice con lo spessore;

2° che l'estinzione non è rigorosamente proporzionale alla concentrazione, ma che aumenta, relativamente, col diminuire di questa, da cui i valori progressivamente decrescenti del rapporto d'assorbimento;

3° che concentrazione e spessore non hanno, rispetto all'assorbimento, valore eguale, in modo che non si può sostituire ad una concentrazione doppia di un'altra uno spessore doppio di quest'ultima;

4° che la natura dello spettrofotometro influisce pure sui valori relativi ed assoluti del coefficiente di estinzione (costanza maggiore o minore delle singole determinazioni, e grandezza diversa delle medie), in quanto:

a) qualunque sia l'apparecchio e, in ogni caso, nelle singole determinazioni di A, si impiegano concentrazioni diverse, a cui non sono proporzionali le singole estinzioni;

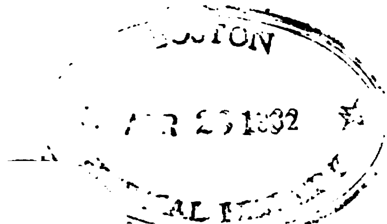
b) perchè, variando le condizioni di chiarezza, o anche della purezza degli spettri o parti di essi, si ha, rispettivamente, o la necessità di usare serie di soluzioni più o meno

elevate per titolo (a cui non risponde una proporzionata estinzione) e con limiti a distanza varia fra loro, oppure la necessità di una maggiore o minore riduzione della luce di comparazione fotometrica, in confronto della entità di estinzione prodotta dalle molecole assorbenti;

c) in quanto, se varia essenzialmente il sistema fotometrico dell'apparecchio, varia anche il sistema matematico di valutazione della intensità luminosa residua, onde i risultati non sono allora *paragonabili* fra loro per ϵ o per A singolarmente, ma *solo nel prodotto di questi due fattori.*

Aggiungo qui, ed è assai importante, che, in una serie di esperienze sopra una determinata sostanza colorante, bisogna essere ben sicuri che non muti la natura chimica di questa per le condizioni sperimentali e per le modificazioni artificialmente indotte in vitro o nell'organismo stesso; perchè, allora, come dimostrò Vierordt, l'andamento della estinzione (ϵ, ϵ_1, ϵ_2,... ϵ_n) nelle diverse regioni spettrali viene necessariamente a modificarsi: Caratteristica d'ogni più piccola modificazione strutturale è una corrispondente, sia pure peculiare, variazione nell'andamento nel potere assorbente spettrale della sostanza. Ond'è che se la modificazione avviene durante la serie di ricerche non è più utilizzabile la A $\left(=\frac{c}{\epsilon}\right)$ trovata in precedenza, o questa, se usata, conduce a conclusioni errate.

In un lavoro di prossima pubblicazione: « Molteplicità delle « emoglobine ed ossiemoglobine nel sangue normale, in rap- « porto alla varia epoca di vita del corpuscolo sanguigno e « alle esigenze per l'ematosi », io dimostro appunto come, in seguito a salassi, gli ϵ per l'ossiemoglobina varino in determinate regioni spettrali per il variare del potere d'estinzione della ossiemoglobina di nuova formazione, diversa nell'intima costituzione chimica da quella di vecchia formazione, e quindi indipendentemente dalla concentrazione della soluzione, così che il prodotto A ϵ (in cui A è la costante per l'*Ohb* del sangue di animale normale, ed ϵ il coefficiente di estinzione nel caso speciale di animale salassato ad epoche diverse) può condurre



a conclusioni errate sul modo di comportarsi della quantità di *Ohb* nell'animale salassato, relativamente al modo di comportarsi del numero dei corpuscoli sanguigni.

Dimostro in quale maniera, per es., sia da interpretarsi la conclusione di Otto (1), che cioè « la quantità di *emoglobina* diminuisce dopo il salasso in un grado *alquanto più considerevole* del numero dei corpuscoli del sangue », conclusione innanzi a cui l'autore, obbiettando a Bizzozero, dichiara che non gli è possibile di trovare la ragione del fenomeno.

Dimostro come le risultanze possono essere spiegabili non già per il variare, in disarmonia col numero dei corpuscoli sanguigni, della quantità reale del pigmento ematico; ma per il mutare, in breve lasso di tempo, in seguito ai salassi, del genere di emoglobina presente e prevalente nel sangue, e quindi per il mutamento nella intima struttura chimica del pigmento ematico (prevalenza della emoglobina di nuova formazione), tanto è vero che ne varia, come io potei stabilire, il quoziente d'assorbimento $\frac{\epsilon_1}{\epsilon}$, la cui costanza è caratteristica spettrofotometrica di una determinata costituzione chimica (Vierordt), e per il corrispondente variare dell'attività funzionale respiratoria del pigmento ematico (nuove esigenze per l'ematosi); tutto ciò, sia pure, in maniera da non essere avvertito per i più grossolani caratteri fisici.

E questo poi a non considerare l'importanza della diversità della regione vascolare da cui il sangue è sottratto (capillari, arterie, vene).

Ciò implica, in determinate regioni spettrali, ϵ più piccoli relativamente ad A in precedenza valutato, e relativamente a c; da cui valori dedotti di c ($= A\,\epsilon$) minori del reale. Onde nulla rimane in contraddizione a quanto aveva sostenuto il Bizzozero con Salvioli, che cioè la quantità dell'emoglobina diminuisca press'a poco in proporzione del grado della

---

(1) Jac. G. Otto, « Untersuchungen über die Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes ». Terza comunicazione (*Arch. f. die gesam. Physiol. d. Menschen u. d. Thiere*, Bonn, 1885, pag. 57 e seg.).

perdita di sangue: « *La diminuzione dell'emoglobina è presso a poco proporzionale alla quantità di sangue sottratto* ». « *Praticando diversi salassi in uno stesso animale, dopo ogni salasso si verifica il mantenersi del rapporto suesposto fra il grado di dissanguamento e quello della diminuzione dell'emoglobina* » (1).

Da ciò risulta l'importanza non solo della abilità nel sapere adoperare, con la massima esattezza, un apparecchio dai mille accorgimenti; ma ancora, e più che tutto, della non mai abbastanza sufficiente comprensione della complessità della legge che ne sta a base e dei limiti entro ai quali è possibile l'applicazione.

---

(1) G. Bizzozero e G. Salvioli, « Sulle variazioni quantitative dell'emoglobina in seguito a sottrazioni sanguigne » (*Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. XV, Adun. 8 febb. 1880; e *Arch. per le scienze med.*, vol. IV, n. 12, pag. 16, n. 3 e 4).

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 3

Istituto Anatomo-Patologico diretto dal Prof. Foà.

SE LE

ALTERAZIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

SIANO PRIMITIVE O SECONDARIE

ALLE MOSTRUOSITÀ PER DIFETTO (ectromelia, emimelia)

Dott. **Emilio PERRERO**

Direttore — Sezione Malattie nervose — Ambulat. Pol.

(Tav. II)

Ho avuto l'occasione di studiare il midollo cervicale di un individuo d'anni 5, certo P, il quale venne a morte all'Ospedale Mauriziano in seguito a meningite tubercolare. L'importanza del cadavere era, più che nelle classiche alterazioni della regione basale dell'encefalo, nella mancanza congenita del pugno destro. La superficie del moncone, benchè corrispondente all'interlinea articolare del cubito e del radio, non era lineare e netta, ma presentava due bottoni irregolarmente conici, costituiti dal tegumento e da tessuto connettivo; mancava la sostanza ossea (gemmazione). Trovai interessante studiare se a questa emimelia, congenita (come risultava dall'anamnesi), corrispondesse nel midollo cervicale una alterazione, sapendo come controverse fossero le opinioni sul rapporto fra queste mostruosità e l'asse cerebro-spinale.

Divisi il midollo cervicale ed una parte del dorsale in 9 segmenti corrispondenti alle radici 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 7°, 8°

cervicali e 1° dorsale, e li sottoposi ai vari processi indicati per l'inclusione in paraffina.

In tutti i segmenti notai alterazioni comuni di leptomeningite tubercolare acuta, infiltrazione parvicellulare estesa alle radici, dilatazione dei vasi sanguigni, aumento notevole delle cellule nevrogliche.

Ma, mentre nel 1°, 2°, 3°, 4°, 5° segmento non riscontrai asimmetria nei due corni anteriori, asimmetria evidente ed indubbia, nella parte inferiore del 6°, 7°, 8°, ed in parte nel nel 1° dorsale ebbi il seguente reperto:

Il corno anteriore destro è evidentemente più piccolo del sinistro, e questa disuguaglianza non si riferisce a tutto il corno, ma soltanto alla parte antero-esterna. I gruppi cellulari antero-esterno, postero-esterno e mediano sono ridotti a poche cellule, e queste atrofiche, poco tingibili, rispetto alla parte corrispondente sinistra, dove i gruppi cellulari sono evidenti. In qualche sezione queste cellule radicolari mancano assolutamente. Questa asimmetria fu imponentemente dimostrata, con la colorazione del Nissl, van Gieson, ematossilina, ecc. ecc., su numerosissime sezioni fatte a varia altezza dei singoli segmenti.

Scopo del lavoro mio non era di notare le alterazioni della sostanza cromatica (ed il caso vi era poco adatto per la concomitante leptomeningite tubercolare); ma di limitarmi allo studio topografico dei vari gruppi cellulari costituenti le corna anteriori.

Questa evidente atrofia del 6°, 7°, 8° segmento cervicale e 1° dorsale dell'emimelo era primitiva o fu secondaria a questa mostruosità?

Benchè non fossero state fatte sezioni in serie di tutti questi segmenti, può il caso concorrere a determinare la ubicazione del mielomero corrispondente al pugno?

1° In numerose deformità degli arti inferiori, specialmente nei piedi detti *bots* (equinismo, varismo, talismo) con-

geniti, l'alterazione del sistema nervoso come causa prima fu propugnata da molti autori (Gilles de la Tourette, M. Dejerine, Courillier, Coyne et Troisier, Mutrand). Anche nei casi in cui non fu trovato un rapporto fra queste deformità e l'alterazione midollare si volle applicare la teoria di Lannelongue (1), secondo il quale l'alterazione del sistema nervoso potè essere temporaria, ma sufficiente per determinare alterazioni di trofismo manifestantesi sotto la forma di piedi *bots*.

Sono fatti indiscutibili, facilmente percettibili, quando si voglia paragonare tali lesioni che avvengono nell'adulto a quelle che, per identico processo patogenico, possono avvenire nella vita endouterina.

Sarebbe pertanto razionale ammettere questi postulati, anche in caso di altre deformità conosciute sotto il nome di ectromelie, focomelie, emimelie, caratterizzate da mancanza ed incompleto sviluppo di segmenti d'arti; trovare cioè, accanto a tali mostruosità, un'anomalia del sistema nervoso.

Ma mentre nei piedi valghi congeniti l'esame anatomo-patologico fu quasi sempre positivo, questa concomitante alterazione dei centri nervosi rare volte fu osservata nelle mostruosità accennate. È vero però, che la letteratura è assai scarsa e che l'esame anatomo-patologico di preferenza si limitò allo studio dell'alterazione morfologica del segmento d'arto più che alla indagine della struttura dell'asse cerebro-spinale.

Ercolani nel 1856, Chaveau nel 1863 in un peromelo trovarono sviluppati i rigonfiamenti cervicali e lombari. Nel 1850 Calori in un feto di sette mesi ectromelo non osservò differenza nello sviluppo dei rigonfiamenti, trovò solo atrofia del plesso.

Dickinson-Vulpian descrissero in ectromele l'atrofia delle radici posteriori e dei cordoni posteriori e laterali.

Troisier, Davide, Edinger, esaminando casi di ectro-

---

(1) « Sur la nature et la pathogénie des malformations de la hanche » (*Semaine médicale*, 1895, p. 384 e 1896 p. 115).

melia, notarono diminuzione del numero delle cellule delle corna anteriori.

La letteratura registra numerosi casi di amyelencefali con perfetto sviluppo degli arti e di mostri ectromeli completi con integrità del sistema nervoso.

Le osservazioni di molti casi di amputati di antica data (fra i quali quello recente di van Gehuchten), in cui, oltre che atrofia del midollo, si riscontrarono anomalie del solco Rolandico, non servono che a provare che la mancanza di arti, prodotta artificialmente, può determinare alterazioni del midollo; ma non sanziona la formola invertita.

Se col potente elemento anatomo-patologico non si può risolvere la questione della priorità dell'alterazione del sistema nervoso centrale sulla formazione della mostruosità, ricerchiamo dapprima nelle leggi dell'embriologia quale funzione ha il sistema nervoso nella formazione dei segmenti:

Brera nel 1812 (1) ammetteva che il sistema nervoso fosse la potenza che regola e dispone l' organizzazione degli altri sistemi ed organi.

Tale teoria fu accolta, benchè non esclusivamente, da Rolando, che nel 1817 afferma che oltre al sistema nervoso il sistema vascolare alterato può determinare modificazioni di sviluppo.

Tiedemann (2) dalla considerazione che il midollo è il primo organo che si manifesta nel germe, giunse alle conclusioni di Brera. Seguirono tali teorie Alessandrini 1825-1847; Calori 1838.

Bischoff, mentre affermava dapprima che la maturità funzionale dei nervi ha luogo più tardi degli altri organi, negli studi posteriori compendiati da Preyer (3) non esclude un' influenza formativa del sistema nervoso.

Per l' opposto Vulpian (4) è avversario della teoria di

(1) *Giornale di medicina pratica*, V, I, pag. 33, nota 1.
(2) *Zeitschrift f. Physiologie*, 1824.
(3) « Specielle Physiologie des Embry », 1885.
(4) *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1861.

Brera - Tiedemann, non accettata pure da Studiati 1850, Calori 1850, Isidoro Geoffroy Saint-Hilaire, Vrolik.

Recentemente Brissaud, nella lezione sulla metameria nelle trofoneurosi (1899, pag. 149) afferma che la teoria di Jules Guerin, che ammetteva che le mostruosità fossero dipendenti da uno stato morbido del sistema nervoso, ha fatto il suo tempo.

Secondo l'illustre e geniale neurologo francese vi è disgiunzione originale fra i mielomeri ed i dermatomeri, disgiunzione temporanea poichè succede più tardi l'alleanza fra questi e quelli che regoleranno la nutrizione.

Gli argomenti addotti dal Brissaud sono irrefutabili: nei mostri amyelencefali, in cui non si riscontrò ectromelia, negli ectromeli senza alterazione del sistema nervoso havvi l'evidente dimostrazione dell'indipendenza ontogenetica dell'asse cerebro-spinale e dei segmenti dell'embrione.

Anche Mathias Duval nega la correlazione degli organi nel 1° periodo in cui si abbozza la forma embrionale. Ed è appunto nel primo periodo che, secondo l'A., si producono le mostruosità. Tale concezione è pure divisa da Dareste.

Data questa autonomia e del sistema nervoso e dei segmenti dell'embrione, è facile concepire come gli arresti di sviluppo degli arti (focomelia) non abbiano una causa in alterazioni del midollo spinale.

Per queste mostruosità, e sono le più frequenti, che si formano nei primi momenti della vita dell'embrione, è fuori luogo invocare l'intervento del sistema nervoso. La teoria di Guerin cade completamente.

Se queste mostruosità possono ripetere la loro genesi dalle cause che esporrò in seguito, cause traumatiche, sono per lo più tributarie ad altra eziologia: ad es.: l'atavismo (anomalie retrograde e per anticipazione), eredità, influenza immediata dei genitori, Partenogenesi, Diplogenesi.

Ma queste alterazioni per difetto possono prodursi ad epoca più avanzata della vita endouterina, quando cioè, come si esprime Brissaud, è già stretta l'alleanza fra i miomeri ed

i neuromeri. Se allora il sistema nervoso potrà regolare la nutrizione dei segmenti, non potrà un' alterazione nella sua struttura determinare distruzione e scomparsa di parti già sviluppate, poichè la conservazione di queste è virtuale, congenita dai primi momenti della segmentazione dell' uovo. Si potranno avere i piedi vari, i valghi, ecc., ma non mai una ectromelia, una emimelia.

Queste mostruosità dipendono da agenti estrinseci, che hanno la loro sfera di azione direttamente nelle parti destinate a mancare: sono vere amputazioni.

Sono dovute a briglie amniotiche, operanti la sezione, al cordone ombelicale strozzante (1). Possono essere provocate da un processo descritto da Lannelongue (2), il quale è caratterizzato dalla trasformazione fibrosa del derma.

Queste forme di vere amputazioni congenite sono rappresentate da tutti gli emimeli è dalla maggior parte degli ectromeli.

Sarà facile in questi casi osservare un' alterazione del sistema nervoso; che non sarà che secondaria alla lesione traumatica sopportata dal feto.

Da lavori di Sano (3), il quale si proponeva di conoscere se l'amputazione d'un membro determini sempre a distanza una alterazione delle corna anteriori del segmento midollare corrispondente, risulta che questa alterazione esiste.

Van Gehuchten e C. De Neef studiando i nuclei motori del midollo lombo-sacrale (4) giungono al medesimo risultato. Così Mendel per i gruppi cellulari dei nervi del globo dell'occhio e Marinesco.

---

(1) Guerniot, « Foetus anencephale, brides amniotiques multiples » (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 19 novembre e 22 aprile 1890).

« Adhérences et brides amniotiques, comme causes d'anomalies » (ibid., 10 ottobre 1893, p. 371).

(2) « Anomalies de trois membres par défaut; amputations congénitales » (*Bull. de l'Académie*, n. 47).

A. Proust, « Déformations congénitales rappelant l'Ainhum » (ibid., 1889, 2 aprile, p. 451).

(3) *Journal de Neurologie*, 1897, p. 257.

(4) *Le Nevraxe*, II fasc. p. 205.

Ora, evidentemente i risultati sono eguali, sia che si tratti di amputazione negli adulti o di amputazione nella vita fetale. Anche in questi casi, anzi meglio che altrove, tale reazione a distanza deve manifestarsi, poichè si tratta di tessuti in cui i processi di regressione e di progressione sono attivissimi. E così la lesione non si limiterà a cromatolisi o ad atrofia delle cellule, ma a mancanza completa dei gruppi cellulari che presiedono alla motilità della parte mancante.

Come deduzione di questa discussione, possiamo spiegarci i fatti di ectromeli con lesione nervosa midollare ed ectromeli senza reazione del sistema nervoso, affermando che le prime mostruosità ripetono la loro ragione di essere da amputazioni fetali: mentre i secondi furono prodotti da varie cause accennate (atavismo, ecc., ecc.) agenti nei primi giorni della formazione, oppure dalle medesime cause traumatiche (amputazioni) dei primi, ma operanti quando il miomero era ancora indipendente dal neuromero.

2° È grande il passo fatto nel concetto della funzione del midollo spinale dai primi anni di questo secolo ad oggi.

Il midollo spinale era considerato come organo di conduzione, non differenziantesi dai nervi periferici che pel suo volume.

Da questo concetto primitivo si giunse all'idea della metameria spinale, alla divisione ipotetica del sistema nervoso midollare in molteplici segmenti corrispondenti ai segmenti del corpo umano. Fu distinta la metameria radicolare dalla spinale propriamente detta, dando così fondamento di verità alle idee di Gall e Spurzheim sulla segmentazione del midollo, uguale a quella disposizione che esiste negli anellidi.

Tale principio della metameria spinale, di cui è principale propugnatore Brissaud, sgorgato, oltre che da considerazioni di anatomia comparata, anche dall'osservazione clinica delle anestesie, in cui il limite superiore è perpendicolare all'asse del tronco (anestesie isteriche e siringomieliche), dalla

disposizione della zona, delle sclerodermie, dell'ictiosi sebacea, fu accettato, ed è facile il comprenderlo, dalla maggior parte dei neurologi, per quanto riguarda la metameria della sensibilità.

Esisterebbero cioè nel midollo spinale zone, le quali rappresentano come la proiezione di dati segmenti sensibili del corpo umano.

Questa ipotesi razionale era giusto estenderla anche alle corna anteriori motorie, e comprendere la divisione delle cellule radicolari in gruppi molteplici, aventi alle loro dipendenze dati segmenti di arti.

Joseph Collins (1) ammette tre colonne cellulari che dal 4° paio cervicale vanno fino alla parte inferiore della prima dorsale. Di queste, le cellule della regione inferiore corrispondono all'avambraccio ed alla mano.

Hammond (2) descrive un gruppo cellulare che è deputato alla innervazione motrice della mano.

Grasset nel 1899 pubblicò un caso di sclerosi a placche in cui notavasi tremito segmentario (mano e pugno). — Van Gehuchten e De Buck, Van Gehuchten e Nelis (3), studiarono il midollo di un individuo amputato recentemente ai malleoli, col metodo di Nissl, e diedero così una perfetta descrizione della localizzazione motoria del segmento del piede, assurgendo così a dichiarare che « i diversi gruppi naturali di cellule nervose che esistono alla periferia del corno anteriore nel rigonfiamento cervicale e nel lombare non sono nè in rapporto coi nervi periferici, nè con muscoli isolati, nè con gruppi di muscoli sinergici, ma solo in relazione con gruppi di differenti segmenti ».

Nel caso da me pubblicato i gruppi antero-esterni e postero-esterni erano atrofizzati all'evidenza, e questi corrispondevano al 7° ed 8° segmento cervicale ed alla parte supe-

---

(1) *The New-York med. Journ.*, 1894, p. 40 e 98 et *Revue Neurologique*, 1894, p. 105.
(2) *Revue Neurologique*, 1894, p. 116.
(3) *Le Nevraxe*, fasc. II, 25 maggio 1900.

riore del primo dorsale (segmenti radicolari), laddove nei segmenti superiori alla 7ª cervicale questo fatto di regressione non si era osservato.

Come deduzioni:

La parte periferica del 7° ed 8° segmento cervicale e parte del 1° dorsale contiene cellule radicolari che si atrofizzano e scompaiono colla amputazione della mano al carpo. Questi gruppi cellulari rappresentano quindi il centro d'innervazione motoria della mano, sono quindi i metameri spinali corrispondenti al segmento più esterno dell'arto superiore.

Come il 2° e 3° segmento radicolare sacrale e la parte superiore del 4° sono i metameri del segmento esterno dell'arto inferiore.

Spiegazione delle Figure.

NB. Per maggior chiarezza furono omesse le alterazioni leptomeningitiche.

Fig. I. — Sezione in corrispondenza del 5° segmento cervicale.

Fig. II. — Sezione a livello del 7° segmento cervicale.

Fig. III. — Sezione dell'8° segmento cervicale.

Nelle Fig. II e III è evidente l'atrofia della zona periferica del corno anteriore destro.

Fig. 1.

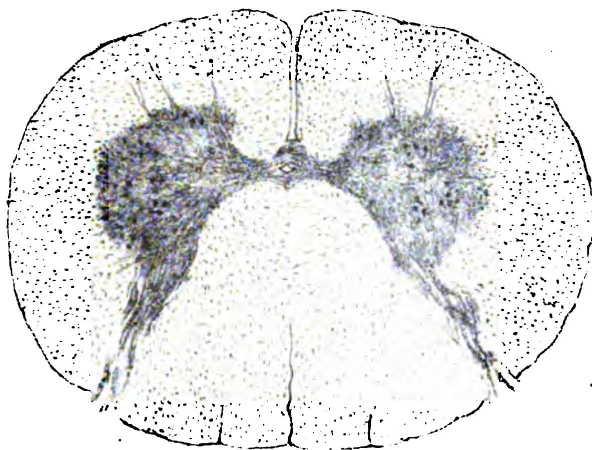
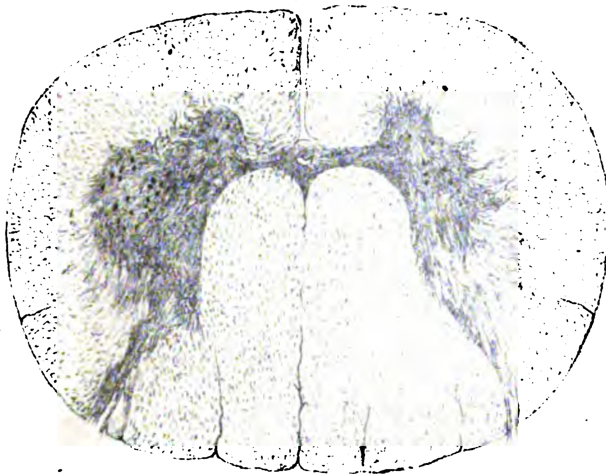


Fig. 2.



Fig. 3.



Baroni Dis.

Lit. Toffaloni, Torino

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 4.

Istituto d'Anatomia Patologica della R. Università di Parma,
diretto dal Prof. P. Guizzetti.

SUGLI ADENOMI DELLE CAPSULE SURRENALI

PEL

Dott. **Alberto FOLLI**
Aiuto.

(Tav. III)

Virchow (1) sotto il nome di *gozzo surrenale* descrisse per primo alcuni tumori delle capsule soprarenali dovuti a proliferazione delle cellule dei follicoli dello strato corticale. Li chiamò strume soprarenali per la loro analogia coll'ipertrofia semplice della ghiandola tiroide.

Lancereaux (2) ne osservò pure due casi, e come il Virchow li ravvicina all'adenoma della tiroide.

Mattei (3) riferisce 11 osservazioni di adenomi soprarenali, ma la descrizione istologica o manca o è affatto insufficiente.

Pilliet (4) ebbe l'opportunità di studiarne 3 casi e paragona questi tumori agli adenomi che si riscontrano nelle cirrosi del fegato e del rene, perchè si rinvengono più specialmente nei vecchi dove i fenomeni di sclerosi delle capsule sono frequenti, e perchè trovò che ciascun nodo era circondato da spesso anello fibroso.

Manasse (5) descrive 4 tumori di questa specie, nei quali oltre che follicoli ripieni di elementi della sostanza corticale, trovò anche cellule ipertrofiche, giganti, ed inoltre talora nelle vene potè riscontrare cumuli di cellule corticali.

Osservazioni di adenomi delle capsule surrenali riferiscono pure Letulle (6), Berdez (7) e Rolleston (8).

Brüchanow (9) studiò 21 casi di tali tumori, che egli chiama iperplasia nodosa, e dice che mentre alcuni derivano dalle cellule della zona granulosa, più spesso invece provengono da quelle della zona fascicolata; nell'un caso e nell'altro mantengono tutte le particolarità delle cellule di quello strato della capsula da cui provengono.

Kelynack (10) sotto il nome di adenoma soprarenale riferisce un caso d'ipertrofia totale della capsula surrenale destra. Iperplasia diffusa delle due capsule era già stata descritta da Marchand (11), il quale osserva che queste iperplasie sono molto più rare dei tumori nodosi, ma le due forme però differiscono l'una dall'altra solo di grado.

I tumori che mi servirono di studio sono in numero di 12, e furono tolti tutti dal cadavere 24 ore dopo la morte; per quanto ho potuto sapere, in vita non avevano mai dato luogo a nessun sintomo. Otto appartenevano a donne e tre a uomini. Per l'età gli individui che ne erano affetti avevano tutti superati i 60 anni e così:

dai 60 ai 65 = 2
65 » 70 = 4
70 » 75 = 1
75 » 80 = 4.

Per la sede 8 volte trovai il tumore a sinistra, 2 volte a destra; una volta soltanto la lesione era bilaterale. Il volume era variabile, da un grano di mais ad un mezzo ovo di gallina; superficie liscia; consistenza piuttosto molle. Al taglio si nota che interessano esclusivamente la sostanza corticale; hanno color fondamentale giallognolo con varie gradazioni, giallo-zolfo, giallo-rossastro, orange, per lo più con venature color bianco-perlaceo e talvolta con chiazzette brunastre o di tabacco; non sono infrequenti le emorragie nella trama del tumore; non si hanno metastesi.

I diversi pezzi appena raccolti dal cadavere furono fissati in varii liquidi: alcool assoluto, liquido del Müller, subli-

mato acetico, liquido del Flemming, formalina; inclusione in paraffina, colorazione coi carmini, coll'ematossilina, safranina, tionina fenica, metodo di van Gieson, metodo di Unna-Taenzer per le fibre elastiche, metodo del Weigert per la fibrina, bleu policromo di Unna.

Esame microscopico. — Questi tumori risultano fondamentalmente costituiti di tanti alveoli ripieni di cellule epiteliali. Qua e là al di sotto della capsula fibrosa che avvolge la ghiandola, non di rado è dato di vedere una sottile porzione dello strato glomerulare che è normale; solo i glomeruli sono alquanto schiacciati. Subito dopo senza limite netto di demarcazione si passa nella zona del tumore, come già avevano osservato Manasse e Brüchanow, ed al contrario di quanto trovò Pilliet, che rinvenne ciascun nodulo adenomatoso circondato da forte anello fibroso. Gli alveoli costituenti il tumore hanno varia forma e dimensione; sono ripieni di cellule epiteliali della zona corticale, il cui carattere più saliente è costituito da una più o meno notevole infiltrazione adiposa, riguardo alla quale si può dire in genere che è più forte quando alla costituzione del tumore prendono parte gli elementi della zona fascicolare, che non quando vi concorrono anche gli elementi pigmentati dello strato reticolare. Anche per lo stesso tumore poi il grado dell'infiltrazione è diverso pei diversi alveoli. E così nello stesso neoplasma si trovano alcuni alveoli, le cui cellule epiteliali si possono ritenere in complesso normali; questi alveoli però sono rari e per lo più sono alquanto più piccoli ed allungati degli altri. Un po' più frequenti invece sono quegli alveoli in cui le cellule presentano un protoplasma come spugnoso per numerosi piccoli vacuoli lasciati dalle gocce adipose; talora invece vi sono una o due gocce soltanto, ma così grosse da occupare tutta la cellula; il nucleo però fino a questo punto si mantiene grosso, rotondeggiante, ben colorabile. Questi alveoli si presentano un po' più ampi che di norma e sono abbastanza frequenti. Ancor più numerosi invece sono quelli in cui le cellule sono andate quasi completamente distrutte dalla forte infiltrazione

adiposa; il protoplasma cellulare non più si riconosce e tutto l'alveolo risulta da una specie di fina rete o di un detrito in mezzo a cui spiccano dei nuclei meno numerosi, più piccoli, molto spesso irregolari, alquanto più pallidi, e talora anche evanescenti quasi come larve di nuclei. In generale si può dire che l'alveolo è tanto più grande e rotondeggiante quanto maggiore è l'infiltrazione adiposa.

Quella che ora ho descritta è la forma più frequente sotto cui questi tumori si presentano, ed il loro punto di partenza è dalle cellule dello strato fascicolare. Qualche volta però si osserva una certa differenza, e si è quando alla formazione del tumore prendono parte anche le cellule pigmentate dello strato reticolare. Già macroscopicamente in questi casi si possono distinguere dei piccoli punti di colorito bruno-caffè o di tabacco in mezzo al color fondamentale giallognolo. Istologicamente fra gli alveoli provenienti dalla zona fascicolare se ne trovano di quelli ripieni di cellule che contengono granuli più o meno numerosi di pigmento brunastro. In questi casi poi l'infiltrazione adiposa si mantiene sempre in limiti molto modesti. Inoltre le cellule stesse per lo più sono ben distinte le une dalle altre, più grosse, di forma varia, o quadrangolare od allungata; raramente si osserva una qualche cellula ipertrofica, gigante con uno o più nuclei. Essendo poi in qualche punto molto scarso il connettivo interalveolare, la parete dell'alveolo non è ben manifesta, e le cellule quivi prendono l'aspetto come d'infiltrazione diffusa. Non ho potuto mai riscontrare nè infiltrazione glicogenica nè figure cariocinetiche.

Il connettivo che circonda gli alveoli in complesso è quasi sempre moderatamente aumentato, e le fibrille connettivali alquanto discoste le une dalle altre in corrispondenza degli alveoli meglio conservati, sono più addossate e stipate fra di loro a formare un fascio più stretto ma più robusto in corrispondenza degli alveoli più lesi. Questo fatto è manifestamente dovuto all'infiltrazione adiposa, per cui le cellule aumentano di volume e facendo pressione sulle pareti dell'al-

veolo lo allargano schiacciando le sottili fibrille e riducendole in un fascio. Ma oltre a questo aumento generale del connettivo, che talora poi si mantiene anche in limiti modesti, non è raro riscontrare degli ispessimenti parziali molto più notevoli, dei veri centri di sclerosi con notevole atrofia degli alveoli corrispondenti; anche in questi tratti il connettivo si mantiene per lo più fibrillare o lamellare con scarsi nuclei allungati. Più di rado questi centri d'ispessimento prendono apparenza del tutto omogenea, come di degenerazione jalina, colorandosi in rosso splendente col metodo di Gieson; nello stesso tempo ho potuto osservare che anche le pareti dei capillari e dei vasi di medio calibro si presentavano omogenee, jaline.

Questi fatti d'ispessimento connettivale e di degenerazione jalina li ho potuti riscontrare specie in vicinanza di emorragie. Solo rarissimamente mi fu dato di osservare piccoli centri limitati d'infiltrazione parvicellulare. I vasi sono più numerosi che di norma; non sono rare le emorragie che però si mantengono per lo più in limiti modesti, ed il sangue si fa strada solo attraverso le fibrille connettivali invadendo raramente l'alveolo; talora però sono più gravi e distruggono buona parte del tessuto. È specialmente alle emorragie che son dovuti gli ispessimenti connettivali suddescritti, e questo fatto appariva ben manifesto in una delle mie osservazioni. In questo caso attorno a vasi manifestamente ectasici si erano fatte delle emorragie recenti piuttosto abbondanti, per cui il sangue aveva invasi anche gli alveoli, che erano ripieni di globuli sanguigni ben conservati; in un'altra zona invece gli alveoli erano sostituiti da una rete piuttosto fina formata in parte da connettivo, in parte da fibrina (metodo Weigert), in mezzo alle cui maglie si riscontravano scarse cellule epiteliali e numerose cellule pigmentifere e granuli di pigmento ematico; in altri punti il connettivo da fibrillare si faceva man mano più compatto con cellule fisse allungate o stellate e scarsi granuli di pigmento sanguigno; ed infine acquistava un aspetto del tutto omogeneo ed un'apparenza come di degene-

razione jalina. Questi diversi stadii dovevano necessariamente corrispondere ad emorragie fattesi in epoche differenti.

Nelle vene non ho mai potuto osservare i cumuli di cellule corticali, che Manasse osservò nei suoi quattro casi. Quanto alle fibre elastiche le ho riscontrate solo attorno a grossi vasi.

Ora, dopo quanto ho riferito, ci possiamo spiegare il colorito, che macroscopicamente questi tumori presentano. Il loro colore fondamentale giallognolo è dovuto in gran parte al grasso infiltrato, e siccome le cellule aumentano di volume e si comprimono a vicenda, naturalmente comprimono e schiacciano i sottili capillari decorrenti nelle tramezze connettivali, ed il tessuto presenta un colorito giallo-solfo dovuto al grasso. Là invece dove i capillari non vengono schiacciati si ha un colorito giallo-rossastro, orange; inoltre dove il connettivo è molto ispessito, macroscopicamente si veggono strie d'aspetto bianco-perlaceo; ed infine quando alla formazione della neoplasia prendono parte anche le cellule pigmentate dello stato reticolare, macroscopicamente si ha in qualche punto una colorazione brunastra o di tabacco.

BIBLIOGRAFIA

1. Virchow, « Pathologie des tumeurs », tradotto da Aronsshon, 1871, vol. III.
2. Lancereaux, « Atlas d'anat. path. ». Texte, 1871, p. 140.
3. Mattei, « Nuove ricerche sull'anat. pat. delle capsule surrenali » (*Lo Sperimentale*, aprile, 1883).
4. Pilliet, « Adénomes des capsules surrénales » (*Progrès médical*, 27 luglio '89).
5. Manasse, « Ueber die hyperplastichen Tumoren der Nebennieren » (*Virchow's Arch.*, Bd. 133, S. 391).
6. Letulle, « Surrénalite nodulaire hyperplasique et adénomes de la capsule surrénale » (*Gaz. de Méd. et Chir.*, 1892, n. 26).
7. Berdez, *Archives de méd. expérim.*, 1892.

8. Rolleston, « The Goulstonian Lectures on the Suprarenal Bodies » (*Brit. Med. Jour.*, 1895).
9. Brüchanow, « Zur Kenntniss der primären Nebennieren geschwülste » (*Zeitsch. f. Heilkunde*, Bd. XX, 1899).
10. Kelynack, « A case of Adrenal Adenoma » (*Journ. of Anatomy and Physiology*, vol. XXX, London, 1896).
11. Marchand, *Internationale Beiträge zur wissenschaft. Med.*, Bd. 1, S. 554.

Spiegazione delle Figure.

Fig. I. — Oss. I. Adenoma della capsula surrenale sinistra. La figura rappresenta una sezione presa nel mezzo del tumore. Preparato fissato in alcool, colorito coll'ematossilina ed eosina, montato in balsamo. D. 50. *A*, alveolo dello strato fascicolare in cui le cellule sono discretamente conservate. *B*, alveoli in cui le cellule sono profondamente lese per l'infiltrazione adiposa. *C*, connettivo.

Fig. II. — Lo stesso preparato a 300 D., preso nel punto di passaggio tra gli alveoli sani e quelli lesi.

Fig. III. — Oss. XI. Adenoma della capsula surrenale sinistra. Preparato fissato in alcool, colorito coll'ematossilina ed eosina, montato in balsamo. D. 300. *A*, cellule dello strato reticolare che si dispongono a guisa d'infiltrazione; gli alveoli sono poco manifesti. *B*, connettivo interalveolare scarso.

Fig. IV. — Cellule dello strato reticolare prese dallo stesso preparato che servì per la fig. III. D. 550. *A*, cellula ipertrofica polinucleata. *B*, cellula con tre vacuoli.

Fig. V. — Cellule dello strato fascicolare prese dal preparato che servì per la fig. I e II. D. 750. *A*, cellula con grosso vacuolo. *B*, cellule con numerosi vacuoli lasciati dalle gocce adipose.

Fig. 1 D. 50

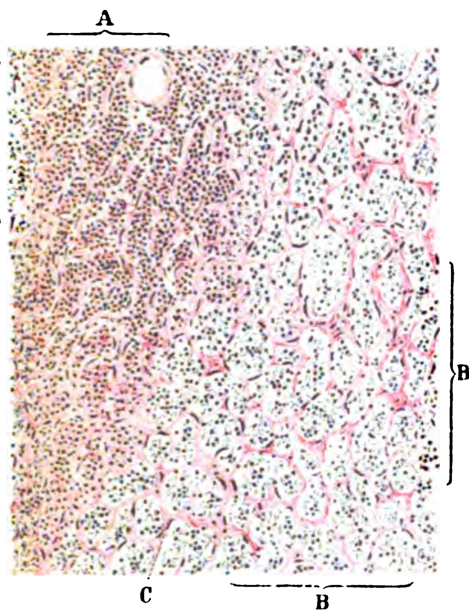


Fig. 2 D. 300

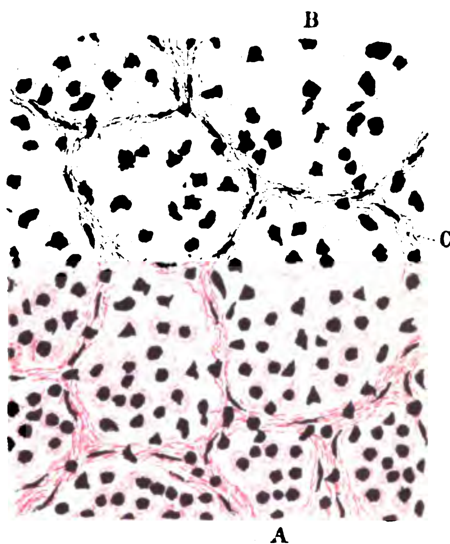


Fig. 3 D. 300

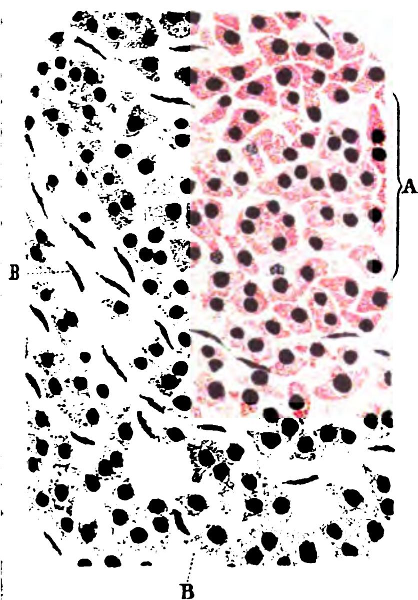


Fig. 4 D. 550

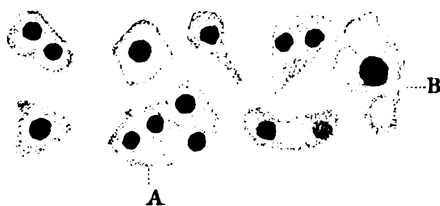


Fig. 5 D. 750



S. Boselli dis.

Lit. Salussolia, Torino

Dott. **Mario CARRARA**
Professore di Medicina legale nell'Università di Cagliari.

LA CRIOSCOPIA DEL SANGUE

NELLA

DIAGNOSI MEDICO-LEGALE DELLA MORTE PER ANNEGAMENTO

Gli Autori che hanno fornito i più recenti ed importanti contributi alla diagnosi medico-legale della morte per annegamento, come Brouardel e Loye, il Vibert, Bergeron e Montano (1) e specialmente il Paltauf (2), nella interessante memoria del quale è raccolta anche la precedente bibliografia, si sono valsi delle modificazioni le quali avvengono nel sangue in seguito al meccanismo fisio-patologico dell'annegamento.

È infatti fenomeno essenziale in questo la penetrazione del liquido d'annegamento nelle vie respiratorie e di qui nel sangue. Non è ancor precisato in quale stadio dell'asfissia avvenga questa penetrazione: mentre l'Hofmann la localizzò nello stadio dei movimenti respiratori terminali — invece secondo il Brouardel il liquido d'annegamento penetrerebbe specialmente durante i movimenti di respirazione che succedono alla fase di resistenza. Ad ogni modo, quale che sia il momento in cui accade, il fatto è ormai fuori di contesta-

(1) Studi esposti dal Brouardel nel suo volume: « La pendaison, la strangulation, la suffocation et la submersion », Paris, Baillière, 1897, pag. 419 e seg.

(2) Paltauf, « Ueber den Tod durch Ertrinken nach Studien an Menschen und Thieren », Wien, 1888.

zione — e Brouardel e Vibert han potuto anche calcolare le proporzioni notevoli in cui esso avviene: nella morte per annegamento alquanto prolungata giungerebbe nell'apparecchio circolatorio una quantità di liquido di annegamento, che può eguagliare persino il terzo della quantità totale del sangue.

Questa penetrazione avviene anzitutto grazie allo straordinario potere assorbente della mucosa polmonare — sia attraverso vie normali, come la sostanza cementante, le lacune nutritizie (Paltauf) e i vasi linfatici (Strassmann), sia attraverso piccole lesioni della parete alveolare.

Ora è evidente che per questa penetrazione in circolo del liquido d'annegamento (che nei casi sin qui esperimentati è l'acqua dolce) la massa del sangue resterà diluita: e poichè essa penetrazione avviene per il circolo polmonare, la diluizione sarà più accentuata dopo di questa, cioè nel cuore sinistro.

Appunto tutte le ricerche che ho sopra accennate furono dirette a calcolare la densità del sangue comparativamente nel cuore destro e nel sinistro: il che Brouardel e Loye ottennero determinando il residuo solido di 100 parti di sangue nell'una e nell'altra metà del cuore, prima e dopo l'annegamento: Brouardel e Vibert mediante il conteggio dei globuli rossi e il Paltauf mediante la valutazione del contenuto emoglobinico fatta con l'Emometro del Fleischl. Però il Freudenberg (1) in un caso d'annegamento nel quale controllò i dati di Brouardel e Loye ottenne invece una percentuale di residuo secco maggiore nel cuore sinistro che nel destro: il Paltauf non dà troppa fede al conteggio dei globuli rossi fatto in sfavorevoli condizioni nel sangue cadaverico, alterato dall'acqua penetratavi, dalla putrefazione, ecc.; e finalmente lo Strassmann (l. c., p. 379) impugna l'attendibilità di tutte queste ricerche ed attribuisce le oscillazioni e le incertezze dei

(1) Cit. dallo Strassmann, « Manuale di Medicina legale », Torino, Unione Tip Editr., 1901, pag. 378.

loro risultati all'evaporazione postmortale dei componenti acquosi del sangue, la quale avverrebbe in modo irregolare.

Per evitare per quanto è possibile le varie cause d'errore che infirmano i risultati dei metodi enumerati, applicai per consiglio del collega ed amico prof. Sabbatani a questa ricerca un metodo d'indagine più preciso e più sensibile: la determinazione della concentrazione molecolare del sangue mediante la crioscopia; vale a dire misurando questa concentrazione molecolare dal punto di congelamento di questo liquido. L'abbassamento del punto di congelazione delle varie soluzioni infatti è, come si sa, approssimativamente proporzionale alla pressione osmotica loro, e quindi alla loro concentrazione molecolare.

Nelle esperienze che brevemente riassumo la determinazione del valore crioscopico è stata fatta nel cane in condizioni normali; poi nel cane annegato in acqua dolce; poi nel cane ucciso con altro genere di morte; e finalmente nel cane annegato in acqua di mare — e sempre — in tutte queste condizioni comparativamente nel cuore destro e nel sinistro.

Parallelamente a tali determinazioni crioscopiche ho praticato altri mezzi di esami fisico-chimici dello stato del sangue per compararne e confermarne i risultati.

E anzitutto ho misurato la densità del sangue mediante il picnometro; ho determinato in ciascun caso su un saggio di sangue il contenuto di emoglobina con l'Emometro del Fleischl, che non dà sempre risultati sicuri, ma che era pure l'unico strumento di tal genere di cui potessi disporre; la quantità di sostanze solide totali (residuo secco) e rispettivamente la quantità dell'acqua; la quantità delle ceneri; e finalmente la quantità di ferro, che mi ha servito anche per risalire con un calcolo semplicissimo (1) alla determinazione del contenuto emoglobinico con un'esattezza assai maggiore di quella ond'è capace l'emometro del Fleischl.

---

(1) Guareschi, « Nozioni di zoochimica, di analisi chimica, ecc. », pag. 327.

La determinazione crioscopica fu fatta con l'apparecchio del Beckmann: per la descrizione dello strumento e della tecnica usata rimando ai testi che se ne occupano in modo particolare (1).

Basterà accennare che grazie ad una notevole riduzione di volume del tubetto di vetro destinato a contenere la sostanza da congelare si poteva sperimentare con una piccola quantità di liquido — 5-10 cc.³ — la quale, per questa particolare disposizione, bastava a ricoprire tutto il bulbo del termometro.

D'ogni determinazione si facevano varie prove, di cui si prendeva poi la media: anche dell'acqua dell'acquedotto e poi dell'acqua di mare ho ripetutamente e per ciascuna delle esperienze determinato l'abbassamento del punto di congelazione.

Ove fu possibile si sottopose alla determinazione crioscopica il siero ottenuto mediante centrifugazione del sangue; ma quando, come dopo avvenuto l'annegamento, l'emolisi era molto notevole, la separazione dei globuli rossi e la defibrinazione avvenivano male e si dovette operare piuttosto sopra un plasma sanguigno che su un siero.

Ma la assenza o la presenza dei globuli rossi non altera sensibilmente i risultati di tali ricerche crioscopiche. Difatti in una pubblicazione dell'Hamburger (2) trovo che dal punto di vista del comportamento crioscopico tanto il sangue defibrinato di bue che lo siero del medesimo sangue corrisponderebbero ad una soluzione di NaCl al 9,90 °/₀₀.

Prima di sottoporre il cane alle varie esperienze se ne cavò un saggio di sangue per poter confrontare i dati del sangue di cane in condizioni normali con quelli avuti dopo le singole esperienze. Tale sottrazione sanguigna non altera in modo apprezzabile le condizioni di concentrazione molecolare sanguigna, perchè il Koeppe (3), pur constatando dopo generose sottrazioni sanguigne fatte ad animali una diluizione del

(1) Bottazzi, « Chimica fisiologica », I, pag. 47.

(2) *Centralblatt f. Physiologie*, 24 febbraio 1894.

(3) Koeppe, « Physikalische Chemie in der Medicin », Wien, Hölder, 1900, pag 88.

plasma con la linfa dei tessuti, si assicurò che la pressione osmotica del plasma non variava sensibilmente, perchè la linfa dei tessuti ha quasi la stessa pressione osmotica del plasma sanguigno.

Ancora quando il sangue fu trovato così addensato, come nell'esperienza terza in cui passò un certo intervallo di tempo tra la morte dell'animale e l'esame del sangue, fu necessario diluire il sangue per averne la quantità e la fluidità necessaria alla ricerca crioscopica.

Per fare questa diluizione si pesava prima la provetta che doveva servire alla prova crioscopica vuota: vi si versava il sangue raccogliendolo con spatolette di vetro e di platino dalla capsula, e così si otteneva il peso del sangue raccoltovi e vi si poteva aggiungere un ugual peso d'acqua distillata. Sul liquido così risultante a parti uguali in peso di acqua e di sangue si fece la prova crioscopica. Dopo della quale si raccolse il sangue nelle piccole capsulette di porcellana, già tarate, per le successive determinazioni, i cui risultati venivano naturalmente rettificati in rapporto alla fatta diluizione. Questa poteva leggermente alterare i risultati in causa della ionizzazione: ma trattandosi di ricerche comparative i valori assoluti delle singole determinazioni hanno minore importanza.

Mi sono dilungato su questi minuti particolari di tecnica perchè essi possono tornare utili anche nella pratica quando si incorra in un cadavere non più fresco, nel quale il sangue si sia così addensato da render necessaria una sua diluizione artificiale.

Questa diluizione ha richiesto particolari avvertenze specialmente nella determinazione della densità e dell'acqua evaporata, come sarà più minutamente accennato nel render conto dell'esperienza terza.

La determinazione del residuo secco e rispettivamente dell'acqua è stata fatta esponendo la capsula di porcellana, già prima tarata e pesata appena versatovi dentro il sangue, a bagno maria; poscia, evaporata tutta l'acqua, ponendola in stufa a 105°-110 C. sino a che non subisse più alcuna diminuzione di peso.

Per la determinazione percentuale delle *ceneri* in alcuni càsi particolarmente favorevoli ho potuto seguire il metodo più rapido e più breve di incenerire direttamente il sangue esponendolo alla fiamma con precauzione sino al calor rosso, e mantenendovelo fino a che tutto il carbone si sia bruciato, cioè la cenere sia diventata rosso-scura: pesandola una volta raffreddata in queste condizioni, si ha il peso dei sali inorganici corrispondenti alla quantità di sangue assoggettata all'esperienza. Vi sono però in questo processo alcune cause di errore: anzitutto il carbone difficilmente brucia in modo compiuto; poi traccie di cloruri alcalini possono volatizzarsi; e inoltre elevando eccessivamente la temperatura si raggiunge facilmente la temperatura di fusione dei sali, e allora la massa in fusione inviluppa le particelle di carbone e le sottrae alla combustione.

Risultati più esatti si ottengono col metodo del Neumann, che ho quasi sempre seguito, sottoponendo (Gorup-Besanez, pag. 309) a calore gradualmente crescente le capsule contenenti il sangue: prima in bagno di sabbia, poi direttamente alla fiamma: senza spingere però la combustione a troppo elevata temperatura per non decomporre i sali solubili del sangue. Ottenuta la combustione totale, o almeno ridotto il sangue parte in cenere, parte in carbone, ho trasportato la capsula su di un bagno maria, versandovi dentro a goccie acqua distillata calda per sciogliere i sali solubili, che eventualmente circondino i carboni e ne impediscano la combustione: il soluto ed il precipitato contenente i sali insolubili si versano dentro ad un filtro senza ceneri, in cui si vengono così a trovare i carboni ed i sali insolubili, mentre nel filtrato passano i solubili. Il filtro disseccato nella stufa si pone ad incenerire lentamente a lievissimo calore: al residuo della combustione aggiungo il liquido filtrato, che lascio evaporare a bagno maria sino a secchezza: e così dal peso si ottiene la quantità delle ceneri, che riporto alla quantità di sangue presa in esame per averne le cifre percentuali.

Per la *ricerca quantitativa del ferro* nella capsula di pla-

tino contenente il residuo totale del sangue in ceneri riprendo i precipitati con HCl privo di ferro, versandovene a goccie prima a freddo poi a caldo e lasciandolo così evaporare a bagno maria. I sali di ferro si riducono in percloruro solubile: si ripete questo trattamento sino a che paia necessario, sino a che cioè esso non modifichi più sensibilmente la forma del precipitato. Allora si scioglie il residuo in acqua distillata tiepida e si lava accuratamente la capsula raccogliendo tutto il liquido attraverso un piccolissimo filtro senza ceneri. Sul filtrato si pratica la determinazione quantitativa del ferro.

Per questa ricerca ho usato il permanganato di potassio, secondo la raccomandazione che ne fa il Fresenius (vol. II, pag. 231), e secondo le norme da lui date: anzitutto ho trasformata la soluzione cloridrica del materiale da esaminare in solforica facendola evaporare a bagno maria e trattando il residuo con acido solforico. Poi ho preparata una soluzione di permanganato assai diluita, al 0,25 $^0/_0$, secondo la raccomandazione del Guareschi, attesa la scarsa quantità del materiale raccolto, e l'ho titolata con una soluzione di ferro puro contenente g. 0,9557616 di Fe su 250 g. di liquido, e precisamente per 10 cm.^{3} di questa soluzione, contenenti dunque g. 0,0382304 di Fe, cui aggiungo 30 cm.^{3} di acqua distillata in modo da ottenere una quantità di liquido press'a poco uguale a quella su cui praticherò la ricerca del ferro. Occorrono per ottenere una colorazione rosea persistente in tre successive prove cm.^{3} 81,9; 82; 82 della soluzione di permanganato. Tenendo per buona la cifra di 82 cm.^{3}, e poichè questi ossidano g. 0,0382304 di Fe, ciascun cm.^{3} della soluzione di permanganato ossiderà g. 0,0004662 di ferro.

Ora per sottoporre alla prova definitiva con la soluzione così titolata i tre saggi di sangue, e per ridurre prima il composto ferrico in ferroso pongo in un matraccio una di esse soluzioni solforiche e poi vi aggiungo alcuni pezzettini di zinco puro: scaldo sotto una corrente di Co^2 lavato in una soluzione di bicarbonato di soda, e quando tutto lo Zn è sciolto e la soluzione è divenuta scolorata aggiungo, ove sia necessario,

tant'acqua distillata da portare i liquidi da saggiare press'a poco allo stesso volume di 40 $cm.^3$ E su questa quantità faccio la reazione colorimetrica.

Esperienza I. — 20 *maggio* 1900.

Cane di Kg. 10,350: — dalla vena femorale sinistra estraggo circa 80 grammi di sangue, che defibrino e filtro attraverso garza. Cucisco la ferita e la occludo con collodion; poi lego le zampe posteriori del cane tra loro e con una pertica immergo l'animale in una vasca convenientemente ampia: la vasca era stata prima pulita e poi riempita di acqua dell'acquedotto (1); l'animale aveva al tutto libera la parte anteriore del corpo e quindi compiutamente liberi i movimenti respiratori del torace e quelli degli arti anteriori: tanto che l'animale ne approfittò per fare vivaci tentativi di salvarsi, i quali prolungarono notevolmente la durata dell'annegamento. L'animale fu immerso nell'acqua alle ore 17,45, e solo alle 17,56', cioè 11 minuti dopo, erano cessati anche i movimenti

---

(1) Ecco, per eventuali raffronti, la composizione dell'acqua dell'acquedotto di Cagliari, secondo Missaghi e Coppola (« Analisi chimica dell'acqua potabile della città di Cagliari », Cagliari, tip. editrice dell'Avvenire di Sardegna, 1883), per quanto può interessare le presenti ricerche:
Un litro di acqua contiene:

Anidride carbonica totale . . .	g.	0,0600
» » combinata . .	»	0,0220
» solforica (SO^3)	»	0,01602
» silicica (SiO^2)	»	0,01500
» fosforica (S^2O^5)	»	traccie
» nitrica (N^2O^5)	»	»
Cloro	»	0,1010
Ossido ferrico ed alluminico . .	»	0,60032
» di calcio (CaO)	»	0,023935
» di magnesio (MgO) . . .	»	0,01675
» di sodio (Na^2O)	»	0,06138
» di potassio (K^2O). . . .	»	0,01247
Ammoniaca salina	»	0,000009
» albuminoide	»	0,000039
Residuo fisso a 180°	»	0,2529
» calcinato, carbonatato e seccato a 180°	»	0,2431
Sostanze gassose	»	—

respiratori terminali ed ogni sviluppo di bolle di aria alla superficie del liquido. L'animale fu lasciato ancora per un quarto d'ora nell'acqua, poi, appena estratto, ne fu fatta la sezione cadaverica.

Una gran quantità di schiuma bianca usciva dalla bocca e dalle narici: i polmoni erano rigonfi, turgidi, pallidi: i bronchi erano ripieni anch'essi di spuma; lo stomaco conteneva una abbondante quantità di acqua: invece nell'intestino non ve n'era, almeno in copia apprezzabile. Aperto il cuore, estraggo dalle sue varie cavità il sangue, che già a primo aspetto appare alterato: è liquido, nero, piceo, ed abbandonato a sè non coagula: lo sottopongo ad ogni modo alla filtrazione attraverso garza per allontanarne alcuni grumi che vi si trovavano.

Sui due campioni di sangue ho anzitutto determinato la densità col picnometro in: 1061; anche il Bottazzi (l. c., vol. II, pag. 110) assegna al sangue di cane una densità di 1060.

Invece la densità del sangue raccolto dopo l'annegamento è di 1026; abbassamento dovuto evidentemente alla diluizione subita dal sangue.

Per la prova crioscopica tanto il sangue normale, quanto il sangue raccolto dopo l'annegamento furono centrifugati: il primo dette un bel siero limpido: nel secondo invece i globuli non si depositarono perfettamente e s'ottenne piuttosto un liquido colorato fortemente in rosso per un evidente fenomeno di emolisi dovuta alla diminuzione della pressione osmotica del plasma in seguito al rilevante assorbimento di acqua. Ed ottenni questi risultati:

Sangue normale, cioè prima dell'annegamento:

$$\Delta = 0°, 60.$$

Sangue del cuore dopo l'annegamento:

$$\Delta = 0°, 30.$$

E dell'acqua d'annegamento era

$$\Delta = 0°, 02.$$

Finalmente ho determinato, seguendo la proposta del Paltauf e le norme di tecnica da lui consigliate, il contenuto in emoglobina dei due campioni di sangue mediante l'Emometro del Fleischl: Sangue normale: Hb = 94; sangue dopo l'annegamento: Hb = 35; e il numero dei globuli rossi per mm^3: sangue normale 6.500.000; sangue dopo l'annegamento: 3.000.000.

Esperienza II. — 28 *Maggio* 1900.

Cane di Kg. 6,120: — alle ore 17 estraggo dall'art. femorale sinistra circa 50 gr. di sangue, che appena estratto defibrino e filtro attraverso garza e ne determino il peso specifico col picnometro, riserbandone una parte, che raccolgo in una capsula di porcellana, alle altre determinazioni.

Ricopro le ferite con collodion e mentre l'animale si trova in ottime condizioni, lo si lega come nella prima esperienza e lo si annega.

L'annegamento decorre più rapidamente che nella prima esperienza: dopo che i movimenti respiratori terminali sono cessati lascio ancora il cadavere dell'animale per 15 minuti nell'acqua. All'autopsia la quantità di schiuma che esce dagli orifizi respiratori è scarsa: aperta largamente la cavità toracica, asportandone tutta la parete anteriore, i polmoni appaiono con i caratteri della iperaeria, son rigonfi e pallidi: anche nei bronchi vi è una mediocre quantità di schiuma. Lo stomaco è ripieno di acqua; non così l'intestino. Allora preparo il cane in modo da poterne estrarre il sangue separatamente dalla metà destra e dalla metà sinistra, senza che si mescoli nè venga a contatto con altre sostanze. A tal fine isolo perfettamente il cuore anzitutto dalla grande circolazione, con una doppia serie di allacciature delle due cave, dell'aorta, che poi taglio tra le due legature; inoltre, dopo aver legata la trachea, tolgo insieme con essa i polmoni ed il cuore: allora ho potuto legare i vasi polmonari o con essi, quando non era possibile isolarli, porzioni di polmone nelle estremità centrali dei singoli lobi, asportando poi tutto il resto di parenchima polmonare. Così il cuore restava affatto isolato e se ne poteva accuratamente pulire ed asciugare la superficie esterna. Allora mediante separate incisioni praticate sui margini dei ventricoli e dei seni, penetranti a tutto spessore in cavità, raccolgo in una capsula il sangue contenuto nel cuore sinistro che è fluido, salvo qualche piccolo coagulo, e di color lacca; e quello del cuore destro, il cui colore è meno alterato. L'uno e l'altro sono fluidi, non coagulabili e si filtrano rapidamente attraverso garza. Dal filtrato di ciascun campione di sangue si prelevano porzioni per le varie determinazioni già enumerate.

	I. Sangue normale	II. Sangue dopo l'annegamento cuore destro	III. Sangue dopo l'annegamento cuore sinistro
Densità	1,057	1,044	1,039
Quantità di sangue raccolto . .	g. 6,8504	g. 1,6138	g. 3,3438
diedero un *Residuo secco* a 110° C.	g. 1,3944 (204 ‰)	g. 0,1927 (119,4 ‰)	g. 0,3880 (116 ‰)
e quindi *Acqua*	g. 5,4560 (796 ‰)	g. 1,4211 (880 ‰)	g. 2,9558 (883 ‰)
ed inceneriti lasciarono di *Ceneri* .	g. 0,06991 (10,2 ‰)	g. 0,01471 (9,1 ‰)	g. 0,027 (8,07 ‰)
Ferro: Per ottenere un arrossamento definitivo di 40 cm.³ delle soluzioni solforiche corrispondenti a ciascun sangue occorsero della soluzione titolata di permanganato	cc. 9,5	cc. 1,9	cc. 3,5
che corrispondono a Fe	g. 0,00427 (0,648 ‰)	g. 0,0008854 (0,548 ‰)	g. 0,001631 (0,487 ‰)
Il contenuto in *Emoglobina* (Emometro Fleischl) era di	80	58	47
Globuli rossi . . . . . . per mm.³	7.000.000	5.600.000	4.000.000
Prova crioscopica . . . . . $\Delta =$	0°,60	0°,42	0°,29

E dell'acqua d'annegamento era ancora $\Delta = 0°,02$.

Esperienza III. — 10 *Giugno* 1900.

In quest'esperienza ho voluto paragonare le modificazioni che si stabiliscono nel sangue di due cadaveri di cani mantenuti l'uno nell'acqua, l'altro all'aria, all'asciutto.

Cane N. 3, di Kg. 5,900: dall'arteria femorale prendo alle ore 10 un saggio di sangue di 30-40 cc. per sottoporlo alle solite determinazioni di confronto; poi il cane viene ucciso con la puntura bulbare, e il suo cadavere, dopo che se ne sono al solito cucite le ferite e ricoperte con collodion, è tenuto all'aria, all'asciutto in una camera del Laboratorio, ad una temperatura media di 20°-24° durante la giornata e di 16° nella notte per tre giorni, sino al giorno 13.

Alle ore 10,20′ estraggo analogamente un saggio di sangue dall'arteria femorale destra del cane N. 4, di Kg. 6: poscia il cane è ucciso pure per puntura bulbare, e il suo cadavere, trattato come quello del caso precedente, è immerso, circa alle ore 11, nella solita vasca contenente acqua dell'acquedotto, sul cui fondo è mantenuto adagiato da opportuni pesi.

Il giorno 13 alle ore 14 si è fatta la sezione dei due cadaveri. I caratteri ed il grado di putrefazione erano in ambedue press' a poco i medesimi; nello stomaco si ritrova uno scarso liquido mucoso filante, un po' più abbondante, per quanto se ne può giudicare ad un'osservazione superficiale, nel cadavere immerso nell'acqua. Nel modo già descritto nell'Esperienza II, ho estratto il sangue separatamente dalla metà destra e dalla metà sinistra di esso, l'ho raccolto in quattro capsulette pesate: ho trovato il sangue molto denso e raccolto in parte in moltissimi e piccoli coaguli neri: dal resto ho estratto, per quanto ho potuto, la fibrina. Ma nelle prove le quali esigevano una certa quantità di liquido, non si potè mantenere separato il sangue delle due metà cardiache nel cane rimasto esposto all'aria (salvo che nella prova crioscopica, in cui questa determinazione separata aveva maggior valore) per la scarsa quantità di sangue raccolto in ciascuna di esse; e per rènderle possibili si dovette riunire tutto il sangue; per di più, tanto per la determinazione picnometrica, quanto per la crioscopica, si dovette diluire il sangue dei due cadaveri con ugual peso di acqua distillata, per poter raggiungere la quantità di liquido e la fluidità necessaria. Le cifre della densità così ottenute dovettero quindi essere rettificate (1) secondo la formula (Sabbatani)

$$D = \frac{P}{2V - P}.$$

In queste condizioni dètte risultati incerti e non degni di fede il conteggio dei globuli rossi.

---

(1) Sia V il volume interno noto del picnometro; D la densità cercata; P il peso del sangue diluito contenuto nel picnometro; v, p, v' e p' rispettivamente il volume ed il peso del sangue (non diluito) e dell'acqua di diluzione contenuti nel picnometro.

Si abbia $V = v + v'$ e $P = p + p'$ ed essendo $p = p'$ è $P = 2p$,

donde $v = V - v'$ e $p = \frac{P}{2}$;

sicchè se il sangue integro contenuto nel picnometro ha una densità

$$D = \frac{p}{v}, \quad \text{sostituendo avremo} \quad D = \frac{\frac{P}{2}}{V - v'}$$

ma è per l'acqua distillata la densità uguale ad 1, onde

$$v' = \frac{p}{1} = p \quad \text{e rammentando che} \quad p = \frac{P}{2}$$

avremo

$$D = \frac{\frac{P}{2}}{V - p} = \frac{\frac{P}{2}}{V - \frac{P}{2}}$$

e

$$= \frac{P}{2\left(V - \frac{P}{2}\right)} = \frac{P}{2V - P}.$$

Nella determinazione dell'acqua e del residuo solido ho dovuto, in causa della eseguita diluizione, calcolare che la perdita in peso della capsula dopo il disseccamento era dovuto in parte alla evaporazione dell'acqua aggiunta, in parte alla evaporazione della parte liquida del sangue. Ora per calcolare quest'ultima era necessario detrarre assolutamente la prima che era una quantità nota, corrispondente all'acqua aggiunta: il resto stava a rappresentare la perdita in peso veramente sofferta dal sangue. Si ebbe la riprova che questo metodo era giusto calcolando per altra via il residuo solido, mediante cioè la differenza di peso tra la capsula vuota e la capsula contenente il residuo secco.

Ecco i risultati di queste ricerche nei due cani:

Cane N. 3.

	Vivo.	Morto e tenuto all'aria.
Densità	1055	1088
Quantità di sangue raccolta . . .	gr. 3,5330	gr. 2,5993
che a 110° diedero un *Residuo secco* di	» 0,6480 (183 °/₀₀)	» 0,5928 (228 °/₀₀)
ed *Acqua evaporata*	» 2,8850 (816 °/₀₀)	» 2,0065 (771,9 °/₀₀)
ed inceneriti lasciarono di *Ceneri* .	» 0,04031 (11,40 °/₀₀)	» 0,3351 (12,8 °/₀₀)
in cui si trovarono di *Ferro* . . .	» 0,0020038 (0,5607 °/₀₀)	» 0,002330 (0,896 °/₀₀)
Il contenuto di *Emoglobina* è di . .	70	80
Globuli rossi per mm.³	6.800.000	—
Prova crioscopica	Δ = 0°,58	0°,70 0°,72 (cuore sinist.)

Cane N. 4.

	Vivo.	Cadavere immerso nell'acqua. Cuore destro.	Cuore sinistro.
Densità	1061	1078	1078
Quantità di sangue raccolto . .	g. 3,7746	4,4010	2,8904
che a 110° diedero un *Residuo secco*	» 0,8058 (213 °/₀₀)	1,2878 (292,6 °/₀₀)	0,8440 (292 °/₀₀)
e quindi *Acqua*	» 2,9688 (786 °/₀₀)	3,1132 (707,3 °/₀₀)	2,0464 (707,9 °/₀₀)
ed inceneriti lasciarono di *Ceneri*	» 0,03951 (10,46 °/₀₀)	0,0523 (11,8 °/₀₀)	0,0318 (11 °/₀₀)

in cui si trovarono di *Ferro* . . g.	0,0022368 (0,591 ‰)	0,003075 (0,6988 ‰)	0,0019572 (0,6771 ‰)
Il contenuto di *Emoglobina* è di	85	90	90
Globuli rossi per mm.³	7.000.000	—	—
Prova crioscopica . . . . . Δ =	0°,60	0°,70	0°,68
Acqua dell'acquedotto . . . . Δ = 0°,02.			

Esperienza IV.

Pratico senz'altro l'annegamento nei modi già descritti e dentro alla vasca che aveva già servito per le altre esperienze, riempita di acqua di mare (1). L'annegamento ha luogo alle ore 9 e non esige per completarsi che pochi minuti: poi il cadavere vien lasciato nell'acqua fino alle ore 14, quando pratico l'autopsia.

Vi trovo mediocre schiuma alla bocca: polmoni rigonfi, pallidi, umidi; nello stomaco scarsa quantità di acqua: nell'intestino non se ne vede affatto. Isolo, secondo la tecnica già descritta, il cuore da tutti i suoi vasi e dai polmoni, l'asciugo accuratamente e poi ne raccolgo separatamente il sangue del cuore destro e del cuore sinistro nelle solite capsule tarate e conservate negli essiccatori.

Non ho fatto esame di sangue nell'animale vivo perchè le precedenti esperienze mi avevano offerto sufficienti e concordi dati sul sangue di cane in stato normale.

Il sangue estratto dal cuore era nero, liquido e diede pochissima fibrina.

---

(1) Ecco le cifre rappresentanti la densità e la composizione dell'acqua del mar Mediterraneo:

Acqua		96,63
Residuo solido		3,37
Residuo solido	Na Cl	77,07
	K Cl	2,48
	Mg Cl²	8,76
	Na Br Mg Br²	0,50
	Cu SO⁴	2,76
	Mg SO⁴	8,37
	Cu CO³ / Mg CO³	0,10

(Guareschi, « Nozioni di analisi chimica », p. 172).

Acqua di mare. Densità.	Mar del Nord (Schweck)	1,0265	
» » »	Mar Morto (Fleck)	1,1861	a 15°
» » »	Golfo di Cagliari	1,0209	

È tuttavia da notare che la composizione dell'acqua di mare va soggetta, in rapporto alle vicissitudini atmosferiche, a notevoli variazioni.

Ecco i risultati delle varie ricerche praticate su di esso:

Cane annegato in acqua di mare.

	Cuore destro.	Cuore sinistro.
Densità	1053	1052
Quantità di sangue raccolta	g. 8,7602	g. 11,2400
che a 110° diedero un *Residuo fisso* di	» 1,360459 (155,3 °/₀₀)	» 1,485928 (132,2 °/₀₀)
e quindi evaporarono d'*Acqua*	» 7,3988 (844,6 °/₀₀)	» 9,7529 (867,7 °/₀₀)
e inceneriti lasciarono di *Ceneri* . . .	» 0,0911 (10,4 °/₀₀)	» 0,1124 (10 °/₀₀)
in cui si trovarono di *Ferro*	» 0,0051509 (0,588 °/₀₀)	» 0,00560876 (0,499 °/₀₀)
Il contenuto d'*Emoglobina* è	90	70
E il *valore crioscopico*	$\Delta = 1°,01$	1°,23
Globuli rossi per mm.³	4.900.000	4.000.000

Il *valore crioscopico* Δ dell'acqua di mare era $= 2°,18$.

Queste cifre trovarono piena conferma in un caso di un soldato annegatosi incidentalmente il 30 giugno 1900 in mare, presso la spiaggia di Cagliari, e di cui il prof. Sabbatani ottenne di fare la necroscopia e l'esame crioscopico del sangue. Egli ne praticò l'esame crioscopico del sangue, ed eccone i risultati che gentilmente mi comunica:

Sangue del cuore destro $\Delta = 1°,04$

» » » sinistro $\Delta = 1°,18$.

La putrefazione era appena incipiente.

Esaminando ora brevemente i risultati ottenuti (vedi Tabella) vediamo già nell'Esperienza I, espresso nella maniera più semplice e più evidente, il fatto che per l'annegamento in acqua accade una diluizione del sangue, la quale si rivela con l'abbassamento di densità, con la diminuzione del contenuto percentuale di emoglobina e con il notevole abbassamento alla prova crioscopica del punto di congelazione, che sta ad attestare una diminuita concentrazione molecolare.

I tre dati attestano concordemente una diluizione: però la

differenza tra i valori di Δ (0,60, 0,30) denoterebbe una diluizione minore di quelli ottenuti dall'emometro, in cui il contenuto emoglobinico scese da 94 a 35: ciò verosimilmente dipende da che l'emoglobina sciolta nel plasma in seguito all'emolisi, dovuta alla penetrazione dell'acqua in circolo, facilmente si diffonde nei tessuti od è trattenuta dagli organi, probabilmente dagli organi ematopoietici; e quindi la sua diminuzione percentuale nel sangue appare maggiore.

D'altra parte l'abbassamento crioscopico, mentre si fa sempre più piccolo col crescere dell'acqua assorbita — e con la conseguente diminuzione della concentrazione molecolare — non tende però a 0°, ma semplicemente a diventare uguale a quello del liquido di annegamento: quindi l'abbassamento crioscopico è un po' minore di quello che competerebbe al grado dell'avvenuta diluizione.

Nella seconda esperienza ho voluto addentrarmi più profondamente nel problema che mi sono proposto, esaminando separatamente il sangue del cuore destro e il sangue del cuore sinistro, tra cui già *a priori* era prevedibile che esistessero differenze di concentrazione pel fatto che la penetrazione del liquido d'annegamento avviene proprio in mezzo a loro, nella circolazione polmonare. Anzi usando per la misurazione della concentrazione sanguigna metodi poco sensibili e precisi, come il conteggio di globuli rossi e il contenuto dell'emoglobina, si attribuiva il massimo valore diagnostico per la morte per annegamento ad una eventuale differenza di concentrazione tra il sangue delle due metà del cuore: mentre minor valore si dava alle variazioni riscontrate nel sangue della circolazione generale perchè potevano dipendere da molte altre cause al di fuori di una diluizione per annegamento.

Senonchè una disparità di composizione tra il sangue delle due metà cardiache non è necessariamente e sempre legata col meccanismo fisio-patologico dell'annegamento.

E possiamo facilmente immaginare che per quanto grande sia il potere assorbente della mucosa polmonare — ed eventualmente anche quello della mucosa gastro-intestinale che

può contribuire all'assorbimento del liquido — arriverà tuttavia un momento, anche prima della morte, ossia prima dell'arresto del cuore, che questo potere è esaurito: nel qual caso il continuare della circolazione attenuerà se pur non toglierà del tutto le differenze di concentrazione sanguigna nelle due metà cardiache. Altrettanto avverrà quando l'individuo di cui si tratta non è morto nell'acqua, ma ne è stato estratto ancor vivo ed è morto poi in appresso fuori del contatto del liquido con la sua superficie polmonare: quest'ultima circostanza di fatto ha però evidentemente minore importanza medico-legale.

Pertanto da tali considerazioni, che dànno spiegazione dei risultati contraddittorî avuti dagli autori, deriva che ove manchi una differenza di concentrazione tra il sangue delle due metà cardiache non si può senz'altro escludere la morte per annegamento, per quanto essa differenza ne sia un indizio preziosissimo: e deriva ancora la utilità di poter disporre in questi casi di un mezzo di indagine il quale riveli con sicurezza che nel sangue della circolazione generale è penetrato un liquido e che le variazioni della sua normale concentrazione molecolare non son dovute ad altra causa che all'annegamento.

La crioscopia del sangue, confido che queste esperienze lo dimostrino col confronto dei risultati ottenuti con altri metodi di ricerca, costituisce appunto un mezzo pronto, sensibile e comodo che risponde non solo ai dati della teoria ma anche ai bisogni della pratica.

Una diluizione così notevole, come quella verificatasi nelle esperienze 1ª e 2ª, non poteva evidentemente dipendere che da un'abbondante introduzione di acqua nel sangue; ma quando il fatto è meno spiccato e meno forti le differenze dai valori fisiologici del peso specifico e delle proporzioni dei varî componenti del sangue, esse potrebbero essere attribuite a differenze fisio-patologiche individuali o ad altra causa di morte al di fuori dell'annegamento. Il Lyonnet (1), e specialmente

(1) « De la densité du sang: sa détermination clinique, ses variations physiologiques et pathologiques », Paris, Baillière, 1892.

il Lloyd Jones (1) studiando le differenze della densità del sangue allo stato fisiologico e patologico, trovarono un massimo che si verifica alla nascita di 1066; nel resto della vita la densità oscillerebbe tra 1030 e 1058: soltanto in stati assolutamente patologici di congestione attiva o passiva essa raggiungeva 1068; l'anemia anche la più profonda non la farebbe mai discendere al di sotto di 1035-1040. Tutti gli autori sono poi concordi nell'ammettere che le emorragie così frequenti e importanti nei casi pratici medico-legali diminuiscono la densità del sangue.

Invece le oscillazioni fisiologiche e patologiche dei valori crioscopici dei liquidi organici e quindi anche del sangue, sono, secondo è comunemente ammesso, lievissime o nulle.

Il Koeppe (2), per es., trovò nella pressione osmotica del sangue di uomo sano oscillazioni di valori di Δ da 0°,558, a 0°,570 e nei malati (isterismo, mestruazioni, gastriti, cancro dal piloro, diabete, nefrite, nevrastenia, convalescenza da pleurite e polmonite) oscillazioni tra 0°,508 e 0°,634. Donde evidentemente deriva la importanza che ha la determinazione del valore crioscopico del sangue, di fronte alle altre determinazioni di componenti e di stati fisici del sangue. Valori crioscopici molto aberranti dai normali si potranno mettere più fondatamente in rapporto con cause di alterazione sanguigna provenienti dal di fuori dell'organismo.

Una piena conferma a queste osservazioni offre la Esperienza 2ª, nella quale tutti i dati, quelli della densità, del contenuto in emoglobina, in acqua, in residuo solido, in globuli rossi, in ceneri e in ferro, avuti dai tre saggi di sangue — nell'animale vivo e nelle due metà cardiache, concordemente dimostrano che è avvenuta una diluizione generale del sangue e in proporzione maggiore nel cuore sinistro che nel destro.

Qui si sono dunque avute nella produzione dell'annegamento

---

(1) « On the variations in the specific gravity of the blood in health » (*Journal of Physiology*, 1887); id., « Further observations in the specific gravity of the blood in health and disease » (*ibidem*, 1891).

(2) Koeppe, l. c., p. 80.

condizioni favorevoli perchè si stabilisca una differenza di concentrazione tra le due metà del cuore. Tuttavia essa è minore di quella che esiste tra il sangue prima e dopo l'annegamento: anzi per certe determinazioni, come per es., per le sostanze solide, per l'acqua, per le ceneri e in parte anche per l'emoglobina, è così piccola, salvo forse per quella del ferro, da perdere quasi ogni valore pratico e da ricadere nei limiti degli inevitabili errori sperimentali: un risultato per verità non molto soddisfacente, trattandosi di ricerche lunghe e laboriose.

Dei globuli rossi la emolisi dovuta alla penetrazione di acqua in circolo rende il conteggio più difficile e quindi meno esatto.

Le cifre corrispondenti alla densità sarebbero tuttavia degne di fiducia, attesa la maggior semplicità ed esattezza del metodo con cui s'ottengono, se non v'intervenisse un'altra causa d'errore: le cifre sovra riferite del Llyod Jones mostrano infatti che le variazioni della D. normale del sangue dovute in questo caso all'annegamento — 1,044-1039 — rientrano tra limiti di variazioni dovute a condizioni patologiche; per cui vengono a perdere ogni significato pel nostro intento.

Invece le cifre date dalla crioscopia sono assai più sicure e significative: la cifra che rappresenta il valore crioscopico del sangue normale di cane nelle mie esperienze risponde a quelle che gli son attribuite dagli autori. Infatti il siero di cane, e i valori crioscopici del siero si possono estendere senza sensibile errore al sangue intero, ha secondo il Bottazzi (l. c. II, pag. 201) un valore di $\Delta = 0°,565$, ma secondo altri autori citati dal Luciani (*Trattato di fisiologia*, I, pag. 120) il valore di Δ è un po' superiore e raggiunge persino 0°,605. Da questo valore normale si ha, dopo l'annegamento e in rapporto alla diminuzione di concentrazione molecolare da esso prodotta, una notevolissima deviazione: da 0°,60 a 0°,42, la quale si ripete quasi altrettanto intensa nel passaggio dal sangue del cuore destro a quello del cuore sinistro e da 0°,42 a 0°,29. Variazioni così ampie sono evidentemente al di fuori da errori sperimentali, trattandosi specialmente di un metodo

di ricerca assai preciso: e per di più, come s'è visto, non le si possono trovare in alcun'altra condizione morbosa, almeno per quel ch'è noto fin qui (Koeppe).

Mentre dunque il significato di tutte le altre ricerche assai più difficili e complicate restava dubbio e non ben chiaro — invece la crioscopia, almeno in queste circostanze favorevoli, offre un criterio facile, sicuro e sensibilissimo per agevolare la diagnosi di morte per annegamento.

Questa conclusione acquista importanza nei rapporti pratici medico-legali dal risultato dell'esperienza 3ª, in cui ho visto che nel cadavere immerso nell'acqua per oltre tre giorni non avviene alcuna diluizione del sangue, ossia alcuna diminuzione della sua concentrazione molecolare: anzi — tutte le varie ricerche lo dimostrano concordemente — in causa dell'evaporazione postmortale della parte acquea del sangue avviene una maggior concentrazione: scema quindi la quantità percentuale dell'acqua, ed aumenta quella del residuo solido, del Fe, delle ceneri, dell'emoglobina, ecc., e così pure aumenta il valore crioscopico del sangue da 0°,58 a 0°,70.

Queste variazioni avvengono press'a poco in ugual grado nelle due metà del cuore. E quindi tutte queste ricerche, compresa naturalmente la crioscopica, potranno servire a differenziare la morte per annegamento dalla semplice sommersione in acqua del cadavere: che è una delle più frequenti ed interessanti questioni medico-legali in tesi d'annegamento.

Ho voluto in questa stessa esperienza vedere se e quali differenze di comportamento esistessero per questo rispetto tra il sangue di un cadavere immerso nell'acqua e quello di un cadavere tenuto per lo stesso tempo esposto all'aria, in condizioni di ambiente e di temperatura press'a poco analoghe.

I dati che n'ho ottenuti non sono tutti concordi; e mentre, per es., la densità è maggiore nel cane tenuto all'aria che in quello immerso nell'acqua, e rivelerebbe quindi in quest'ultimo una minore evaporazione, invece la percentuale di acqua e quindi di residuo solido rappresenta un rapporto inverso: perchè l'acqua del sangue è scemata del 5,5 % nel cadavere

tenuto all'aria e del 10 % in quello immerso nell'acqua. Ad ogni modo è certo che non vi sono tra l'una e l'altra condizione differenze notevoli di comportamento della concentrazione sanguigna; e che al di fuori dell'annegamento non esistono tra il sangue delle due metà cardiache differenze notevoli di composizione, o in alcuni casi esse sono anzi in senso opposto a quello constatato nella morte per annegamento.

Anche il Freudenberg nelle ricerche già citate, in cui calcolò il residuo secco del sangue nelle due metà del cuore in cadaveri di individui non annegati, trovò quasi costantemente — in tre casi su quattro — una notevole prevalenza della percentuale del residuo secco nel sangue del cuore sinistro in confronto a quello del sangue del cuore destro: un rapporto cioè opposto a quello che esiste nell'annegamento e che concorda con i miei risultati ottenuti nei cani uccisi non per annegamento.

Maggiore ed inattesa importanza acquista la crioscopia nella determinazione della natura del liquido di annegamento come dimostra la esperienza 4ª, nella quale ho annegato il cane in acqua di mare.

Che io mi sappia non sono stati consigliati sino ad ora per il riconoscimento dell'annegamento in acqua di mare che criterî solo accidentalmente applicabili e incerti.

Raimondi e Rossi, per es. (1), trovarono in un cadavere un gran numero di crostacei di una specie vivente nell'acqua dolce « Gammarus Pulex » e poterono così concludere che il cadavere non proveniva dal mare; il Reubold (2) potè calcolare approssimativamente il tempo che un cadavere era rimasto immerso nell'acqua dall'avervi trovato nei vestiti pulci vive, che resistono nell'acqua sino a 14 ore.

Il Paltauf a proposito dell'importanza che ha per la dia-

---

(1) Raimondi e Rossi, « Un'applicazione dell'Entomologia alla Medicina legale » (*Rivista sperimentale di Freniatria*, 1887. XIII, p. 231; 1888, XIV, p. 79).

(2) Reubold, *Vierteljahrsschrift für Gerichtliche Medicin*, vol. 26, pag. 393.

gnosi di annegamento il reperto di sostanze contenute nello stomaco, avvertì (l. c., pag. 11) che bisogna differenziarle anzitutto da sostanze alimentari. Negli annegati in mare si trovano, secondo il Paltauf, numerosi cloruri deglutiti che possono dipendere da altre circostanze, per es., da ingestione di cibi salati. Ma la determinazione quantitativa di questi cloruri offrirebbe, come si capisce, troppo grave difficoltà di lavoro ed eccessiva incertezza di risultati.

Ora nel sangue del cane annegato in mare dell'esperienza 4ª la densità è di poco inferiore nel ventricolo destro al valore normale del sangue di cane; il contenuto emoglobinico, la quantità percentuale di residuo fisso, di ceneri e di ferro si trovano nel ventricolo destro in una proporzione alquanto inferiore alla normale del cane; il che attesta, come nei casi precedenti, una diluizione, però di grado minore, del sangue per rispetto ai suoi componenti normali; questo si accorda anche con la quantità d'acqua leggermente superiore alla media normale ed alla diminuzione di tutti gli indicati valori, meno s'intende del contenuto d'acqua, nel ventricolo sinistro.

Di fronte a questa diminuzione di valori contrasta e spicca il fatto dell'enorme aumento del valore crioscopico, il quale dal valore fisiologico di 0°,60 è salito ad 1°,01 e 1°,23.

Mentre dunque tutte le altre cifre stavano ad attestare semplicemente che nel sangue era penetrato un liquido, il quale ne aveva diluita la composizione per rispetto ai suoi elementi caratteristici del ferro, dell'emoglobina, dell'acqua, ecc. — la prova crioscopica rivela l'aumentata concentrazione molecolare, per rispetto ai componenti salini, della soluzione risultante dal sangue e dal liquido d'annegamento, ed esclude dunque in modo sicuro che il liquido d'annegamento possa essere l'acqua dolce, la quale, come s'è visto nelle precedenti esperienze, abbassa il valore crioscopico del sangue.

Sarebbe un forzare questi risultati ad una significazione più ampia e più precisa di quello che comportino di solito tali ricerche il pretendere, almeno per ora, di riconoscere, mediante la crioscopia del sangue, la precisa concentrazione molecolare

del liquido di annegamento e di identificarlo per questa via. Ma anche la semplice distinzione tra acqua dolce ed acqua di mare, che la prova crioscopica è capace di dare in tali casi non solo mercè l'elevazione dei suoi valori, ma ancora per il contrasto tra questa elevazione e l'abbassamento degli altri (salvo la quantità d'acqua), è di notevole importanza pratica medico-legale, potendo servire ad identificare dalla natura del liquido il luogo dove l'individuo è annegato ed a riconoscere se da questo luogo è poi stato trasportato altrove o trascinato via da correnti. È insomma una specificazione, una precisazione maggiore che l'esame crioscopico del sangue consente al medico-perito nelle sue risposte ai quesiti che gli sono sottoposti in tesi d'annegamento.

Tale conclusione deve per ora essere limitata ai casi nei quali la ricerca si può fare nelle condizioni, in cui si è svolto l'esperimento: quando cioè la morte è recente, il cadavere fresco e il sangue ancora abbastanza ben conservato. Quando invece la morte risalga a più tempo, e la putrefazione abbia incominciato ad alterare il cadavere e particolarmente il sangue, le condizioni nelle quali si fa la ricerca sono affatto diverse. Tuttavia probabilmente anche allora la prova crioscopica potrà esser praticata con vantaggio incenerendo una data quantità di sangue trovato nelle due metà del cuore, anche putrefatto, facendo una soluzione salina di queste ceneri, di cui si valuterà la concentrazione dal suo punto di congelamento: anche si potrà contemporaneamente fare in queste ceneri, per conferma e per controllo, la determinazione quantitativa del ferro, la quale perciò acquista maggior importanza degli altri saggi da me praticati sul sangue.

Ma tali studi sul sangue in putrefazione escono dal quadro di questa nota, e nel mentre sono oggetto delle mie attuali ricerche, saranno argomento di una successiva pubblicazione insieme ad altre applicazioni della crioscopia alla diagnosi medico-legale della morte per annegamento; le accenno qui soltanto per mostrare la portata tecnica che ha e potrà avere l'introduzione di questo prezioso mezzo di esame nei dibattiti medico-legali.

È talora necessaria una diagnosi differenziale tra la morte per annegamento e quella per edema polmonare, cioè è necessario determinare se il liquido schiumoso che si trova nei bronchi e nei polmoni risulta esclusivamente da trasudato, o insieme da trasudato e da liquido d'annegamento.

È nota l'importanza che a questa schiuma diedero Bergeron e Montano come ad un segno costante di morte per annegamento; essi ne calcolarono la quantità dal rapporto che passava tra il peso della schiuma colata ed espirata ed il peso specifico ed assoluto del polmone. Ora il Paltauf si propose di risolvere l'accennata questione determinando mediante laboriose ricerche chimiche quantitative il rapporto tra il peso specifico, il peso delle sostanze secche e quello delle ceneri di questa schiuma (1), diverso nell'uno e nell'altro caso, in causa del diverso contenuto di sostanze organiche e di sali inorganici nel liquido di annegamento e nel liquido edematoso. Questo rapporto sarà quasi costante nei casi di edema polmonare, mentre sarà assai vario nei casi di morte per annegamento a seconda della natura del mezzo di annegamento.

La crioscopia offre un mezzo più semplice, più rapido e più sicuro per risolvere tale questione (che il Paltauf aveva trattata al solito ingegnosamente ma assai laboriosamente) mediante il confronto del punto di congelamento del trasudato edematoso, che si può considerare un valore noto, e quello trovato nei casi in questione.

Intanto dal confronto di tutti i risultati avuti in queste esperienze posso concludere:

1) Che nell'annegamento accade una penetrazione del liquido d'annegamento nel sangue, la quale avvenendo attraverso la circolazione polmonare provoca una maggior diluizione del sangue contenuto nel cuore sinistro in confronto a quello contenuto nel cuore destro.

(1) Paltauf, « Einige Bemerkungen über den Tod durch Ertrinken » (*Berl. med. Woch.*, 1892, n. 13, pag. 298).

2) Che questa diluizione nel cadavere fresco è rivelata con esattezza e sensibilità dal valore crioscopico ricercato comparativamente nel sangue delle due metà del cuore, meglio che da tutte le altre determinazioni quantitative dei componenti del sangue: densità, contenuto emoglobinico, numero dei globuli rossi, quantità d'acqua, quantità di residuo solido, quantità di ceneri e di ferro.

3) Che nel cadavere sommerso in acqua non accade questa penetrazione del liquido nel sangue.

4) Che, quando la morte non dipende da annegamento e risale già a qualche giorno prima dell'esame, esistono differenze minime tra i valori crioscopici del sangue nelle due metà del cuore.

5) Che la prova crioscopica ha su tutte le altre il vantaggio di poter decidere con certezza, quando le condizioni del cadavere permettano di applicarla, se il liquido penetrato nel sangue aveva una concentrazione molecolare maggiore o minore di esso, ed in particolare se si trattava di acqua dolce o marina.

Dal Laboratorio di Materia medica dell'Università di Cagliari,
diretto dal Prof. L. Sabbatani.

Luglio 1900.

TABELLA RIASSUNTIVA

		Quantità di sangue	Densità	Acqua ‰	Residuo solido ‰	Ceneri ‰	Ferro ‰	Hb (trovata col Fleischl) ‰	Hb (calcolata dal ferro) ‰	Globuli rossi p. mm.³	Δ
Esperienza I. — Cane annegato	vivo	—	1.061	—	—	—	—	94	—	6.500.000	0°,60
in acqua dolce	annegato	—	1.026	—	—	—	—	35	—	3.000.000	0°,30
Esperienza II. — Cane annegato	vivo	gr. 6,8504	1.057	796	204	10,2	0,648	80	154,2	7.000.000	0°,60
in acqua dolce	annegato: cuore destro	» 1,6138	1.044	880	119,4	9,1	0,548	58	130,4	5.600.000	0°,42
—	annegato: » sinistro	» 3,3438	1.039	883	116	8,07	0,487	47	115,9	4.000.000	0°,29
Esperienza III. — Cane ucciso per	vivo	» 3,5330	1.055	816	183	11,4	0,5607	70	133,4	6.800.000	0°,58
puntura bulbare. Cadavere te-	cadavere: cuore destro										0°,70
nuto all'aria per 72 ore	cadavere: sinistro	» 2,5993	1.088	771,9	228	12,8	0,896	80	213,2	—	0°,72
Cane ucciso per puntura bulbare.	vivo	» 3,7746	1.061	786	213	10,46	0,592	85	140,8	7.000.000	0°,60
Cadavere tenuto sommerso in	cadavere: cuore destro	» 4,4010	1.078	707,3	292,6	11,8	0,6988	90	166,3	—	0°,70
acqua dolce per 72 ore	cadavere: » sinistro	» 2,8904	1.078	707,9	292	11	0,6771	90	161,1	—	0°,68
Esperienza IV. — Cane annegato	cuore destro	» 8,7602	1.053	844,6	155,3	10,4	0,588	90	139,9	4.900.000	1°,01
in acqua di mare	sinistro	» 11,2400	1.052	867,7	132,2	10	0,499	70	118,7	4.000.000	1°,23

Uomo annegato in acqua di mare. — Cuore destro . . . . 1°,04

» » » — Cuore sinistro . . . . [illegible]

Istituto di Patologia generale della R. Università di Torino.

SULLA
MEMBRANA PROPRIA DEI CANALICOLI URINIFERI

NOTA

DI

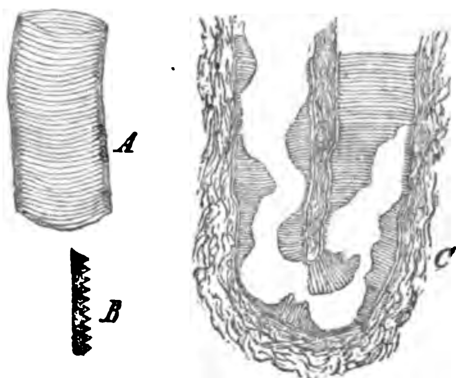
Enzo BIZZOZERO
Studente.

Nel Congresso Anatomico tenutosi quest'anno a Pavia, ho esposto dei preparati che dimostrano come nel braccio ascendente dell'ansa di Henle del rene umano la membrana anista presenti delle finissime strie trasversali, circolari, disposte vicinissime l'una all'altra, parallele tra loro, e dovute a creste lineari, tenuissime, elevantisi dalla superficie interna della membrana stessa (Fig. *A*). Ed invero, se l'obbiettivo viene aggiustato al contorno laterale del canalicolo urinifero, si vede che la linea di contorno presenta all'interno una fine dentellatura che rappresenta le sezioni ottiche dei rilievi lineari sopra descritti (Fig. *B*). Questa striatura comincia il più delle volte nel gomito dell'ansa di Henle (Fig. *C*), e si può osservare anche nei tubuli dei raggi midollari della sostanza corticale (1).

Dopo d'allora ho proseguito le mie ricerche nel rene umano, e spesso sono riuscito a vederla anche nei tubuli contorti,

(1) Mi preme far notare come i disegni annessi al presente lavoro, pel modo in cui vennero riprodotti, rappresentino le particolarità di struttura qui descritta in modo assai meno delicato di quanto si osserva in natura.

mentre non l'ho mai riscontrata nel ramo discendente (sottile) dell'ansa di Henle; sicchè propenderei a credere che in questo ramo discendente non esista. — Debbo usare questo modo di esprimermi, perchè il non vederla non vuol dire che non ci



sia. Infatti, essendo questa striatura dovuta a rilievi di una membrana trasparente e ialina, e rilievi e membrana essendo formati della stessa sostanza, la striatura non si può metter in maggior evidenza coi metodi di colorazione, ma si appalesa all'occhio soltanto per la leggiera differenza di refrazione che la membrana presenta a seconda che è ingrossata (dove esistono le creste) o assottigliata (negli intervalli fra le creste). Infatti anche nei tubuli in cui la striatura è visibile, è spiccata in diverso grado; nell'ansa ascendente di Henle di solito la si scorge col solo obbiettivo D di Zeiss e l'oculare 2, mentre nei tubuli contorti appare ben palese, ma estremamente fina anche cogli obbiettivi ad immersione. Il che lascia adito al sospetto che in altri punti non sia visibile, non già perchè non esista, ma perchè non è dimostrabile cogli attuali nostri ingrandimenti.

Non ho avuto tempo di studiare in quali altre specie di animali si osservi questa particolarità di struttura della membrana propria dei canalicoli. Posso però dire che la striatura esiste assai evidentemente tanto nel maiale quanto nel cavallo.

Sopra questa struttura però si potrebbe sollevare qualche obbiezione. Anzitutto, non sarebbe essa forse il prodotto di un'alterazione cadaverica oppure un artifizio qualsiasi di preparazione? Ed ancora, quelle strie che ho descritto come rilievi della membrana non potrebbero essere quelle fibre circolari di tessuto connettivo descritte da Rühle nello stroma dell'organo? Tanto l'una che l'altra di queste obbiezioni non possono reggere.

Non può regger la prima perchè ho riscontrato questa struttura in reni dilacerati a fresco in NaCl ed estratti da animali appena uccisi; non può regger la seconda pel fatto che ho potuto isolare in reni macerati in liquido di Müller allungato con due parti d'acqua dei canalicoli *perfettamente isolati, nudi* e privi di epitelio, che presentavano nettamente questa striatura. Ciò evidentemente esclude ogni partecipazione del tessuto connettivo dello stroma alla produzione di essa.

Ed ora sorge spontanea la domanda: Questa striatura ha un interesse puramente istologico oppure ha il suo significato fisiologico? A ciò non posso rispondere in modo sicuro; però mi sembra probabile ch'essa, aumentando la superficie di contatto tra la membrana propria e l'epitelio, sia destinata a rendere notevolmente maggiore la stabilità di quest'ultimo.

Questa striatura della membrana propria non è sfuggita a tutti gli istologi. Wedl l'aveva veduta fino dal 1850 e descritta in una breve comunicazione (1) di cui non trovo menzione nei trattati di istologia, e che mi venne cortesemente fatta conoscere dal Prof. Sigmund Mayer dell'Università di Praga. Ecco come si esprime Wedl:

« Macerirt man ein Stückchen Niere, so lässt sich das Epite-
« lium um so leichter aus dem Nierenkanälchen ausquetschen,
« und man hat sodann die Umhüllungshaut der Kanälchen in
« einer grösseren Ausdehnung vor sich liegen. Verfolgt man
« eine Reihe mit sehr vorsichtiger und langsamer Veränderung

(1) Von Dr Carl Wedl, Aus dem December-Hefte des Jahrganges 1850 der Sitzungsberichte der Mathem-naturw. Classe der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften besonders abgedruckt.

« der Focaldistanz, so ist insbesondere an den etwas umgebo-
« genen, also schief stehenden Seitentheilen der Kanälchen am
« leichtesten eine kurze Querstreifung sichtbar. Bei aufmerk-
« samer Beobachtung und genauer Einstellung ist es auch
« bald möglich die Querstreifen über die ganze Breite des Ka-
« nälchens zu verfolgen. Die schiefe Beleuchtung und Fär-
« bung mit chromsaurem Kali schienen mir gute Dienste zu
« leisten. Die Querstreifen sind sehr zart und liegen in regel-
« mässiger Abständen sehr nahe aneinander. *Es besteht somit*
« *die Umhüllungshaut (structurlose) der Nierenkanälchen*
« *aus quergestellten ganz nahe aneinander gerückten Ringen,*
« *ähnlich dem Panzer von vielen niederen Thieren* ».

Come si vede, Wedl aveva veduto la striatura, ma era caduto in due inesattezze: la credeva estesa a tutto il percorso dei canalicoli uriniferi e la riteneva l'espressione di una struttura ad anelli della membrana propria.

Anche Henle (Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen) pare abbia veduto la striatura; ma egli pure erra nell'interpretarla inquantochè l'attribuisce a « feinen und dichten Querfasern, die in der Dicke der Wand und näher der innern Oberfläche liegen, als der äussern ».

G. Bizzozero, *Direttore Responsabile.*

Torino. — Tipografia Vincenzo Bona.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 7.

Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Padova
diretto dal Prof. A. Bonome.

SULLA FINE STRUTTURA
ED
ISTOGENESI DELLA NEUROGLIA PATOLOGICA

OSSERVAZIONI
DEL
Prof. A. BONOME

(Tav. IV, V e VI)

I.

Lo studio della nevroglia nelle sue proprietà di struttura ha in questi ultimi anni, grazie all'applicazione di alcuni nuovi metodi tecnici di colorazione, subìto un notevole progresso.

Malgrado le lacune che ancora restano a colmarsi, specialmente nei riguardi dell'istogenesi della nevroglia, non si può disconoscere che tra i migliori metodi di colorazione figuri quello consigliato da C. Weigert (1), specialmente per la nettezza delle immagini che fornisce e per la facilità con cui rende possibile non solo distinguere dalle cellule nervose o ganglionari le cellule dell'apparato di sostegno, ma ancora mettere in evidenza le più delicate fibrille e dimostrare i loro rapporti colle cellule di nevroglia.

(1) C. Weigert, « Beiträge zur Kenntniss der normalen menschliche Neuroglia ». Frankfurt a. M., 1895.

Tale metodo però, per quanto rappresenti una buona risorsa tecnica nello studio delle proprietà strutturali del tessuto adulto e normale della nevroglia umana e per quanto giovi a stabilire certe differenze tra le cellule ganglionari e le cellule di Deiters e fra queste ed il reticolo di fibrille che le circonda, non ci rassicura, a mio avviso, intorno alla sua specificità, cioè in talune circostanze patologiche esso colora al pari che la nevroglia certe sostanze od elementi come i filamenti di fibrina, le fibrille di connettivo, gli elementi endoteliali, i corpuscoli ematici, i quali tutti del resto si possono per altri caratteri differenziare dai componenti la nevroglia.

Giovandosi del proprio metodo, Weigert ha profondamente studiata la struttura della nevroglia normale dell'uomo e nella sua molto interessante monografia ha magistralmente descritto le fibrille nei loro rapporti colle cellule di nevroglia, nonchè con altre sostanze e col connettivo, ed ha discusso parecchie importanti proprietà istologiche ed istogenetiche della nevroglia medesima. Egli ha sostenuta ed in gran parte anche dimostrata vera l'opinione professata prima da Boll (1) e da Ranvier (2), che le fibrille di nevroglia, le quali erano state considerate come prolungamenti delle cellule di Deiters, non sono formazioni chimicamente identiche al protoplasma, ma sostanzialmente differenti. Tale differenziazione non si manifesterebbe soltanto nelle fibrille ad una certa distanza dal corpo cellulare, per modo da lasciar credere che dipendesse da modificazioni verificantisi man mano che le fibrille si allontanano dal corpo cellulare, ma al contrario apparirebbe subito anche in tutta vicinanza del nucleo.

Secondo Weigert le cellule della nevroglia normale dell'uomo sarebbero prive di prolungamenti, o almeno tali prolungamenti non sarebbero visibili neanche allo stato incoloro,

---

(1) Boll, « Die Histiologie und Histiogenese der nervösen Centralorgane » (*Arch. f. Psych.*, Bd. IV, 1874).

(2) Ranvier, « De la névroglie » (*Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, t. 92, 1882).

Id., id., *Archives de Physiologie normale et path.*, 1883.

usando il suo metodo di colorazione e l'aspetto aracniforme o di astrociti di queste cellule deriverebbe dal fatto che le fibrille di nevroglia, penetrando in più punti nel corpo cellulare fuoriuscirebbero dal lato opposto od in punti meno lontani da quelli di entrata, sempre però mantenendosi bene differenziate dal protoplasma cellulare, trasparente ed incoloro. Questa mancanza di prolungamenti veri nelle cellule di nevroglia nei preparati trattati col metodo di Weigert costituirebbe, secondo l'A., uno dei criterî più sicuri per distinguere queste cellule dell'apparato di sostegno dalle vere cellule gangionari, le quali, come si sa, posseggono prolungamenti a dendriti e prolungamenti cilindro-assiali. Il rapporto tra il reticolo delle fibrille che con tale metodo rimangono colorate (fibrille di nevroglia) ed il corpo delle cellule di nevroglia renderebbe anche più sicura la distinzione tra i due ordini di cellule. Queste fibrille che rimangono colorate in bleu scuro non si possono considerare come di natura nervosa, poichè l'esperienza insegna che tutto ciò che è sicuramente di natura nervosa non si colora, applicando il metodo di Weigert. D'altra parte queste fibrille consterebbero di una sostanza diversa dal protoplasma delle cellule di nevroglia ed emancipata dal corpo cellulare, appunto perchè col metodo suddetto si colorano intensamente in bleu, mentre la sostanza protoplasmatica rimane incolora.

Questa differenziabilità delle fibrille ha fatto emettere da Weigert l'opinione decisa che il reticolo formato dalle fibrille non si debba considerare come una diretta emanazione dal corpo delle cellule di nevroglia, ma come una vera e propria sostanza intercellulare.

I fatti messi innanzi da Weigert confermano non solo la opinione di Ranvier, ma dimostrano eziandio come i varî metodi della reazione nera, specialmente quello ottenuto mediante la precipitazione di sali d'argento in pezzetti induriti in sali di cromo (metodo classico di Golgi) non forniscono sufficienti dettagli sulla struttura della cellula di nevroglia da permettere di osservare nel corpo delle dette cellule il diffe-

renziamento delle fibrille e da rendere facile e sicura la distinzione tra le cellule nervose e le cellule di nevroglia, distinzione che nei preparati alla Golgi, essendo basata sui caratteri di forma della siluetta nera della cellula e non sui caratteri di una reazione colorante, non si può fare che da persone molto bene esercitate nell'istologia, e talora riesce anche incerta.

Tuttavia gl'importanti dettagli di struttura dimostrati da Weigert col suo metodo nelle cellule di nevroglia, se valgono a modificare il concetto dell'astrocito del Golgi nel senso di farlo apparire come una cellula priva di prolungamenti protoplasmatici, non contraddicono però all'ipotesi che il corpo cellulare, modificandosi più o meno profondamente in qualche sua parte, non possa in qualche maniera contribuire alla produzione delle note formazioni fibrillari.

Se un simile apprezzamento non è stato fatto da Weigert sulla nevroglia normale io penso si possa fare sulla nevroglia patologica.

Ho infatti rilevato alcuni reperti, che riferirò più sotto, dai quali risulterebbe che alla formazione delle fibrille contribuirebbe anche il protoplasma delle cellule di nevroglia. Sarebbe così rimessa in chiaro l'ipotesi di Kölliker (1), secondo la quale il protoplasma delle cellule di Golgi sarebbe costituito di due parti, cioè da una centrale e da una periferica, la quale modificandosi nella sua chimica composizione darebbe origine ai prolungamenti, dopo di essersi talora anche distaccata dalla parte centrale che contiene il nucleo. Ammettendo, come io posso provare coi miei preparati, che lo strato periferico del protoplasma in certe cellule di nevroglia patologica si modifichi al punto da dare la medesima reazione delle fibrille, si verrebbe a modificare alquanto il concetto genuino di Weigert, che le cellule di nevroglia rappresentino soltanto dei tratti d'interruzione del reticolo nevroglico, in corrispon-

(1) Kölliker, « Handbuch der Gewebelehre des Menschen », II^er B., 1e Hälfte, S. 150.

denza dei quali le fibre si trovano soltanto in contiguità delle cellule. E d'altra parte questo modo di originarsi delle fibrille, che così abbondantemente si intrecciano fra cellula e cellula di nevroglia, in modo da costituire una specie di sostanza fondamentale, non contraddice punto l'opinione di Weigert e ravvicina il tessuto di nevroglia al connettivo — poichè è noto che in alcune varietà di questo il protoplasma cellulare fornisce materiale per la formazione della sostanza fondamentale.

Per quanto non siano ancora risolte, specialmente dal lato embriologico comparato, tutte le quistioni relative all'istogenesi della nevroglia, la maggioranza degl'istologi oggidì ammette che la nevroglia sia di natura esclusivamente ectoblastica e che malgrado le cellule fisse della medesima, pei loro caratteri morfologici, nulla ricordino più delle cellule epiteliali del piano nervoso primitivo, da cui hanno preso origine, non si possono nè si devono confondere con elementi d'origine mesoblastica, la cui compartecipazione alla formazione delle cellule di nevroglia è negata. Queste cellule di nevroglia non sarebbero adunque che delle cellule epiteliali modificate, le quali contribuiscono insieme alle fibrille alla formazione di un apparato di sostegno alla sostanza nervosa e per ciò si comportano come un connettivo.

Le osservazioni fino ad oggi compiute sullo sviluppo patologico della nevroglia confermerebbero questo modo di vedere. Tali osservazioni però sono state eseguite con metodi tecnici poco delicati e poco adatti quindi a mettere in evidenza le fibrille ed a differenziarle non solo entro il protoplasma delle cellule di sostegno, ma ancora da certi prodotti patologici, cioè dalla fibrina, dalle fibre dèl connettivo, ecc.

Allo scopo di indagare i dettagli d'origine di questa nevroglia patologica, di stabilire i rapporti tra le fibrille e le cellule neoformate, e di studiare il modo di comportarsi della medesima cogli elementi nervosi da una parte e col connettivo dall'altra, ho intrapreso da un paio d'anni una serie di ricerche sistematiche su tutte le neoformazioni di glia, che mi fu dato di rinvenire nei centri nervosi di cadaveri umani.

Tali neoformazioni si presentarono sia nelle circomvoluzioni cerebrali, sia nella sostanza bianca sottostante, o nel centro ovale di Wieussens, o nel sistema commessurale, sia finalmente nei gangli della base e nel midollo allungato. Già dall'esame macroscopico di dette neoformazioni si poteva escludere la compartecipazione attiva della pia madre e dell'aracnoide e si poteva quindi essere sicuri che non si trattava di neoformazioni sarcomatose che avessero preso origine dalle meningi. Talune di queste neoformazioni avevano i caratteri istologici di iperplasie della nevroglia, senza che si notasse una grande atipia nei loro elementi cellulari, che del resto non erano relativamente molto numerosi, onde presentavano i caratteri di gliosi.

Altre invece, che specialmente interessavano le circomvoluzioni del cervello e la sostanza midollare sottostante, presentavano più spiccatamente il carattere gliomatoso, mostravano cioè una considerevole ricchezza di elementi cellulari, i quali per la forma, per il volume, e pei loro rapporti colle fibrille nulla avevano di comune colle cellule della nevroglia normale.

Altre infine di queste neoformazioni destavano un interesse non comune, poichè in grembo alle medesime si contenevano delle cellule d'aspetto epiteliale, che ricordavano le cellule ectodermiche del piano nervoso primitivo.

Per amore di brevità reputo opportuno di ommettere in questa mia comunicazione il reperto necroscopico di ogni singolo caso che è stato oggetto del mio studio, nonchè la descrizione macroscopica delle neoformazioni gliomatose che si prestarono alla mia osservazione e che ammontano a dieci. Mi limiterò soltanto alla descrizione di quei dettagli che maggiormente possono interessare le più importanti quistioni relative alla neoformazione della glia in condizioni patologiche.

II.

Neoformazioni congenite ed acquisite del tessuto di nevroglia. Gliomi e Gliosi.

Una prima quistione che si presenta è se la neoformazione di nevroglia debba considerarsi nella pluralità dei casi come la conseguenza di disordini di sviluppo nei centri nervosi e se esistano delle disposizioni anatomiche congenite nel senso ammesso da Cohnheim per lo sviluppo di altri tumori per spiegare l'origine di certi gliomi.

Alcune varietà di gliomi si presentano con caratteri tali e sono così intimamente legate a dei pervertimenti di sviluppo dei centri nervosi (spina bifida, meningo mielocele, siringo mielia, encefalocele, raddoppiamenti del midollo) da lasciare buon adito all'ipotesi della loro origine embrionale o fetale. Tali sono: il caso descritto da Hartdegen (1) (in un neonato con spina bifida e con tumori entro i ventricoli laterali del cervello), da Baumann (2), in un bambino, quelli riuniti in un lavoro di Hildebrand (3), il caso interessante descritto da Stroebe (4), in un vecchio di 64 anni, di un glioma del lobo occipitale e parietale sinistro, contenente cisti ricoperte da epitelio, nonchè i casi riuniti nel lavoro di Reymond(5), riferentisi alle osservazioni di Lanceraux, Hayem, Lesage e Legrand, ed altri descritti da Virchow (6),

(1) Hartdegen, « Ein Fall von multipler Verhärtung des Grosshirns, etc. » (*Arch. f. Psychiatrie*, Bd. 11, 1881).

(2) Baumann, « Zur Kenntniss der Gliome und Neurogliome » (*Ziegler's Beiträge*, Bd. VII, 1888).

(3) Hildebrand, « Patholog.-Anatom. u. Klin. Untersuchungen zur Lehre der Spina bifida u. Hirnbruchen » (*Deut. Zeitschr. f. klin. Chirurgie*, Bd. 36, 1893).

(4) Stroebe, « Ueber Entstehung und Bau der Gehirngliome » (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XVIII, H. III).

(5) Reymond, « Contribution à l'étude des tumeurs du cerveau. — Un cas de gliome neuroformatif » (*Arch. de neurologie*, t. XXVI, 1893).

(6) Virchow, « Die Krankhaften geschwülsten », Bd. II.

da Mosler (1), da Simon (2), da Lachmann (3), da Miura (4), e da altri.

Però non esiste sempre un fondamento sicuro che dia forza a questa ipotesi. Di fatti, come più dettagliatamente dirò in seguito, il reperto di formazioni epiteliali simili a quelle del neuro epitelio primitivo nello spessore del glioma non è sempre una garanzia sufficiente per far ammettere l'origine embrionale del tumore. Difficoltà non lievi ed incertezze s'incontrano inoltre quando si voglia spiegare l'origine dei gliomi che si presentano in individui adulti od in età avanzata. Se meno facilmente ammissibile sembra in tali casi l'ipotesi di un'alterazione di prima formazione, non si può decampare dalla possibilità del ritorno degli elementi della glia ad uno stato in cui si realizzino determinate proprietà della vita embrionale.

Questa specie di ritorno allo stato embrionale è, a mio avviso, una delle principali condizioni necessarie alla loro moltiplicazione.

Perchè tale stato si verifichi non è assolutamente indispensabile che precedano delle modificazioni degenerative o distruttive nella sostanza nervosa, poichè spesso attorno a dei focolai di simile natura, come attorno a dei noduli tubercolari, od in grembo a dei focolai d'infiammazione recenti non si osserva una vera proliferazione della nevroglia.

Le condizioni pertanto capaci di determinare la proliferazione della nevroglia in via patologica possiamo dire ci siano poco ben note. Tuttavia si può ammettere che tale proliferazione anormale può aver luogo sia durante lo sviluppo dei centri nervosi, sia più tardi, quando i medesimi hanno già raggiunto il loro completo sviluppo. — E poichè a seconda

---

(1) Mosler, *Virchow's Arch.*, Bd. 43.

(2) Simon, « Die Spinnenzellen und Pinselzellengliom » (*Virchow's Arch.*, Bd. 61).

(3) Lachmann, *Archiv f. Psychiatrie*, Bd. XIII, S. 50, 1882.

(4) Miura, « Ueber Gliom des Rückenmarkes und Syringomyelie » (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XI, 1891).

del modo di svolgersi di queste abnormi proliferazioni della nevroglia si notano delle differenze, sia rispetto al numero degli elementi cellulari, alla loro forma, al loro modo di aggregarsi ed ai loro rapporti col sistema delle fibrille, sia rispetto al modo di comportarsi delle fibre nervose e delle cellule gangliouari, nonchè dei vasi sanguigni e dei rivestimenti meningei, così mi è sembrato, in base ai risultati dell'esame di numerosi pezzi patologici raccolti in questi ultimi anni, di potere con criteri obiettivi e razionali distinguere i veri gliomi dalle semplici gliosi.

Anzitutto si può affermare che i gliomi rappresentano in generale dei veri tumori, i quali, per quanto non sempre nettamente limitati, hanno però una certa circoscrizione, mentre invece le semplici gliosi non sogliono presentare il carattere principale del tumore, cioè la tumefazione e tanto meno la circoscrizione.

In secondo luogo i gliomi sono generalmente più ricchi di elementi cellulari che non le semplici iperplasie di nevroglia, tanto che qualche volta si stenta a differenziarli da certe varietà di sarcomi (specie di sarcomi endoteliali) e sono pure abbondantemente provveduti di vasi sanguigni neoformati, i quali sovente sono ectasici, a pareti esilissime e quindi con facilità si rompono dando luogo a delle emorragie. Per ciò i gliomi veri si presentano ad un esame grossolano come delle tumefazioni molli d'aspetto grigio roseo con dei punticini rosso scuri od anche delle aree nerastre che rispettivamente corrispondono a dei vasi dilatati e a delle piccole emorragie.

Le gliosi invece si presentano come degl'ispessimenti, degli indurimenti diffusi, di colore grigiastro pallido.

Per la loro ricchezza di cellule e di vasi i gliomi vanno facilmente incontro a delle metamorfosi regressive — si rammolliscono parzialmente, subiscono una specie di necrobiosi e per riassorbimento delle parti più rammollite risultano delle cavità a pareti irregolari, molli, dall'aspetto gialliccio, semi-trasparente, entro le quali cavità si possono trovare dei grumi sanguigni o dei resti di sangue stravasato. Ciò non

si osserva nelle semplici gliosi. Inoltre nei gliomi, se si fa astrazione da alcune rare forme congenite, non si trovano in generale fibre nervose e cellule ganglionari in mezzo alle cellule del glioma, mentre invece nelle gliosi ciò può essere ed io lo dimostro in un tipico caso di gliosi diffusa delle quadrigemelle rinvenuta in una bambina di 12 anni.

Gli elementi cellulari dei gliomi, come anche più dettagliatamente dirò in seguito, per la loro forma e pel loro volume differiscono grandemente dalle cellule della glia normale adulta e di quella in via di sviluppo. La proliferazione delle medesime è il risultato di un profondo turbamento nella nutrizione, per il quale gli elementi nervosi propriamente detti cessano di crescere e si distruggono, mentre le cellule della glia riprendono le loro proprietà embrionali e si moltiplicano più o meno rapidamente. Talune di esse che non possiedono una molto forte attività produttiva assumono caratteri morfologici simili agli elementi ectodermici, mentre altre, dotate di una più forte attività proliferativa, si comportano come le cellule embrionali che formano i sarcomi.

Il sistema delle fibrille che dànno origine al delicato e fitto reticolo fra le cellule della nevroglia normale è generalmente scarso in quei gliomi ove gli elementi cellulari sono molto abbondanti, cosicchè talora non esiste un vero reticolo, ma le fibrille stanno a guisa di fascetti attorno alle cellule, per lo più nella direzione della lunghezza e sembra si mettano in intimo rapporto cogli elementi cellulari. Altre volte invece stanno distribuite in modo irregolare fra le cellule e decorrono intrecciandosi fra loro, per modo che risulta un reticolo più o meno fine e denso, le cui fibrille o stanno addossate alle cellule o le attraversano. Nelle gliosi semplici, di cui ebbi occasione di studiare parecchi casi veramente tipici, le fibrille sono numerosissime, di vario spessore e lunghezza e dànno origine ad un denso e fitto reticolo che nei preparati trattati col metodo di Weigert è evidentissimo e ricorda quello formato dalla fibrina.

Le cellule, oltre ad essere piuttosto scarse, sempre molto

meno numerose che nei gliomi veri, hanno in generale caratteri morfologici meno atipici, cioè rassomigliano di più alle cellule della nevroglia normale. Si notano però non poche eccezioni; cioè accanto a dei tipi eguali agli astrociti di Golgi esistono delle cellule triangolari od irregolari, talora allungate e fusiformi, talora globose con dei prolungamenti brevi e tozzi debolmente colorabili e nettamente differenziabili dalle fibrille che stanno addossate o che attraversano il corpo cellulare. Il nucleo od i nuclei sono bene riconoscibili ed occupano talora la parte centrale, talora la periferia del corpo cellulare. Nei gliomi invece gli elementi cellulari presentano sempre i caratteri di una maggiore e decisa atipia; riprendono il carattere embrionale di un'esagerata attività formativa, ma non assumono i caratteri morfologici che sogliono avere nei primi tempi dello sviluppo normale della nevroglia, cioè la forma di cellule epiteliali e di spongioblasti. Si presentano infatti come delle cellule molto più grandi in cui il corpo cellulare è allungato, od irregolarmente poligonale con dei prolungamenti brevi e tozzi e talora con delle segmentazioni che dànno alla cellula forma molto bizzarra.

Il nucleo od i nuclei non sono sempre distinguibili dal corpo protoplasmatico, il quale si colora esso pure in azzurro nei preparati allestiti col metodo di Weigert, ed in rosso nei preparati trattati col metodo di Van Gieson. Tali cellule per lo più numerose, stanno talora molto ravvicinate fra loro e talora si aggregano come quelle degli endoteliomi, specialmente in quei gliomi che si sviluppano nello spessore della corteccia del cervello.

Da quanto sono venuto finora dicendo, le differenze fra i veri gliomi e le gliosi si basano adunque non soltanto sopra dei caratteri anatomici grossolani, ma ancora sopra degl'importanti dettagli istologici. Ed anche biologicamente parlando possiamo dire che mentre il glioma ha tutti i caratteri del tumore nello stretto senso della parola, cioè quelli dell'autonomia di sviluppo, di organizzazione e di accrescimento, ed

è talora legato a dei disordini di prima formazione dei centri nervosi, le gliosi rappresenterebbero delle iperplasie o delle neoformazioni meno atipiche e simili a quelle del connettivo negli organi parenchimatosi in genere, le quali vanno sviluppandosi man mano che gli elementi fondamentali del parenchima si atrofizzano e si distruggono.

Le differenze morfologiche tra le varie cellule della nevroglia patologica in confronto colle cellule normali, differenze che riguardano la forma, il volume, il numero dei nuclei e l'esistenza talora non dubbia di prolungamenti protoplasmatici, quantunque sempre nettamente distinguibili dalle fibrille, non sono facili a spiegarsi.

Io vorrei ammettere l'ipotesi, basata sopra le mie proprie osservazioni, che quanto più si avvicinano al tipo embrionale, tanto maggiore sia in questi elementi l'attività proliferativa e quindi anche altrettanto più facile sia la perdita dei normali caratteri morfologici. Come altro carattere di embrionalità aggiungerei la scarsità o la mancanza di fibrille attorno alle cellule di nevroglia patologica. Tale fatto troverebbe riscontro nello sviluppo normale; invero nei miei preparati di midolli di embrioni umani normali, di 3-5 mesi, trattati col metodo di Weigert che mi ha sempre dato buoni risultati, non mi è riuscito di dimostrare l'esistenza di fibrille colorate attorno alle cellule embrionali. E ciò, malgrado la sostanza nervosa fosse stata raccolta fresca, senza alterazioni cadaveriche.

In condizioni normali di sviluppo le cellule ectodermiche che sono destinate a produrre la nevroglia sarebbero, come risulta dai miei preparati, dotate di un potere migratorio, il quale permette ai singoli elementi di abbandonare il piano nervoso primitivo e di penetrare nel tessuto circostante, ove proliferano per segmentazione o divisione diretta, s'infossano anche da vantaggio, si deformano e diventano dei veri elementi che si potrebbero chiamare gliogeni. Il potere migratorio è più o meno intimamente legato all'attività formativa di questi elementi e la migrazione può effettuarsi in tutte le direzioni, ma per lo più nel senso eccentrico. Così si spiega come le cellule

del piano midollare primitivo o del canale nervoso primitivo, che non daranno origine ad elementi nervosi, ma a cellule di sostegno, saranno destinate a migrare attraverso tutto lo spessore delle pareti di detto canale fino alla periferia del midollo o delle vescicole cerebrali, al di sotto cioè delle meningi, moltiplicandosi e trasformandosi in cellule di nevroglia normale. Quando questi così detti elementi gliogeni hanno raggiunto lo stato adulto non presentano più i caratteri delle cellule migratrici o gliogeniche e nemmeno quelli delle cellule ependimali da cui sono derivate le cellule migratrici, ma hanno i caratteri proprii delle cellule di nevroglia. — Se un analogo procedimento si verifichi nello sviluppo delle cellule della glia patologica è difficile dire. Non è ben sicuro se tutte le cellule di nevroglia adulte possano riprendere le proprietà embrionali per dar luogo alla formazione di nuova nevroglia o se il compito di formare la nevroglia patologica spetti solamente ad alcune cellule di glia, le quali conservano più a lungo i loro caratteri embrionali.

III.

Presenza di elementi epiteliali entro i gliomi.

Una quistione che si può collegare all'origine embrionale o fetale di certi gliomi, e che si presta a dimostrare anche nel campo patologico il nesso genetico tra gli elementi ectoblastici e l'anomala formazione della nevroglia, è quella che riguarda la presenza di epitelî in grembo a certi gliomi. Tale quistione è stata agitata da parecchi osservatori, fra cui ricordo Arnold (1), Miura (2), Hoffmann (3), Buchholz (4)

---

(1) Arnold, « Gehirn-Rückenmark u. Schaedel eines Haemicephalus etc. » (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XII. 1892).

(2) Miura, « Ueber Gliom des Rückenmarks und Syringomyelie » (*Ziegler's Beitr.*, Bd. XI, 1891).

(3) Hoffmann, « Zur Lehre von der Syringomyelie » (*Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde*, Bd. III, 1893).

(4) Buchholz, « Beitrag zur Kenntniss der Hirngliome » (*Archiv für Psychiatrie u. Nervenkrankheiten*, Bd. XXII, 1891).

e Stroebe (1), e le conclusioni dedotte dalle loro osservazioni suonano concordi nell'affermare che queste formazioni epiteliali derivano dall'epitelio del canale nervoso primitivo o da quello che tappezza le vescicole cerebrali. Lo attesterebbero, dice Stroebe, i caratteri degli elementi epiteliali, specialmente quello di possedere ciglia ed un piede che si trasforma in fine fibrille.

Nel caso descritto da Stroebe (2) di glioma del lobo occipito-parietale sinistro esistevano in varî punti del tumore dei focolai di rammollimento, taluni dei quali piccolissimi (40 μ), ed altri grandi quanto un grano di miglio, in grembo ai quali esistevano fibre di glia e cellule in via di decomposizione granulosa. Accanto a questi focolai si vedevano delle cavità le cui pareti erano ricoperte da un epitelio a strato semplice di cellule cubiche o cilindriche regolarmente allineate. Tali cavità si trovavano in numero di quattro o cinque in una zona di tumore dall'aspetto spugnoso, avente un diametro di circa quattro centimetri. Le medesime cavità apparivano talora grandi come una sezione di canale centrale del midollo; fra queste l'A. ne osservò una molto più grande, che in una serie di tagli successivi si presentava di forma ora longitudinalmente ovale, con contorno munito di rilevatezze e di infossature, ora come di un lungo tubo a ripiegature angolose. Il rivestimento epiteliale di questo spazio grande ed irregolare era in parte a strato unico ed in parte a più strati. Le cellule epiteliali che rivestivano le cavità più piccole erano munite di ciglia, le quali nei preparati allestiti col metodo di Mallory spiccavano pel loro colorito bleu intenso e si potevano seguire anche entro il protoplasma fino presso al nucleo. I maggiori di questi spazî o cavità tappezzate da epitelio erano circondati pressochè tutto all'intorno da una specie di corona formata da piccole cellule riunite a piccoli cumuli rotondi od aggregate a guisa di cordoni longitudinali. Tali cellule erano

---

(1) Stroebe, « Ueber Entstehung und Bau der Gehirngliome » (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XVIII, H. III, 1895).

(2) Stroebe, loc. cit., *Ziegler's Beiträge*, Bd. XVIII, H. III.

di configurazione polimorfa, e trovandosi fittamente stipate, talora presentavano una forma cilindrica od allungata. Esse si distinguevano in ogni caso dalle cellule del tumore, sia per l'aspetto polimorfo del loro corpo cellulare, sia per la presenza di granuli di pigmento entro di questo.

Il reperto ora parzialmente riferito di questo caso studiato da Stroebe è senza dubbio uno dei più interessanti e dimostrativi che siano stati registrati nella letteratura dei gliomi, poichè il medesimo, assai meglio che non gli esemplari descritti da Miura, da Hoffmann e da Schultze, mette in chiaro l'importanza di queste formazioni epiteliali in grembo al tessuto gliomatoso, spiegando l'origine del glioma. Lascia cioè sospettare che il primo sviluppo della formazione gliomatosa sia da ripetersi da quella proliferazione cellulare che ha preso punto di partenza dall'epitelio degli anomali germogli tuboliformi del canale nervoso primitivo.

Secondo Stroebe, la sporgenza formata dalle cellule più ricche di protoplasma le quali, riunite in gruppi, circondano alcuni di questi tubi cellulari si può ben considerare come l'ultimo sviluppo (letzter Nachwuchs) delle cellule di epitelio cilindrico, mentre gli elementi del tessuto gliomatoso sarebbero dei derivati di questi epiteli primitivi, i quali per ciò rappresenterebbero il centro originario di sviluppo del tessuto gliomatoso. A loro volta poi le nuove cellule gliomatose derivate dalle cellule madri possiederebbero una propria ed indipendente attività di moltiplicarsi per divisione, con maggiore o minore lentezza in rapporto colla minore o maggiore rapidità di accrescimento del glioma. In tal guisa si spiegherebbe l'accrescimento marginale infiltrativo del glioma.

Come vedesi, Stroebe non fa derivare le cellule della neoformazione gliomatosa direttamente da quegli elementi epiteliali che riuniti in piccoli gruppi formano una corona attorno ai tubi o germogli epiteliali primitivi, rivestiti da epitelio cilindrico, ma le fa derivare invece direttamente da questi; per cui le cellule rotonde, piatte, circostanti ai tubi non costituirebbero degli elementi di passaggio.

Formazioni epiteliali ha anche descritto **Miura** (1), in un caso di glioma del midollo spinale con formazione di una cavità, le cui pareti erano per un certo tratto ricoperte da uno strato di cellule epiteliali simili a quelle che tappezzavano il canale centrale, col quale la cavità di nuova formazione comunicava. Tale cavità si era prodotta per parziale distruzione e riassorbimento del tessuto gliomatoso, e l'epitelio del canale centrale, proliferando, si era spinto entro questa cavità, di cui aveva tappezzato parte della parete anteriore.

Se questo caso, al pari di altri, dimostra la possibilità di formarsi nel midollo spinale in preda a glioma di certe cavità accessorie comunicanti o non col canale centrale (siringomielia), non dà però alcuna dimostrazione dei rapporti d'origine del tessuto di nevroglia neoformato dagli epitelî cresciuti entro le dette cavità.

Della medesima opinione di **Miura** circa l'origine della siringomielia nei midolli invasi da gliomi è anche **Schultze** (2). **Hoffmann** (3) invece nel suo interessante lavoro sulla siringomielia, approfittando di un ricco materiale d'osservazione, ha formulato il concetto che nella maggioranza dei casi il fondamento ed il punto di partenza della siringomielia consista in anomalie congenite che si estrinsecano per la presenza di resti di tessuto germinativo, ossia di nidi di elementi embrionali per lo più al di dietro del canale centrale, lungo la linea di chiusura. Questi resti del primitivo canale nervoso potrebbero in un'epoca più tardiva della vita essere il punto di partenza di una neoformazione della glia, la quale invaderebbe il midollo per dei tratti più o meno estesi e nel suo interno potrebbe presentare delle zone di necrobiosi, di rammollimento e di distruzione, onde deriverebbero delle cavità accessorie che formano la base anatomica della siringomielia.

---

(1) **Miura**, « Ueber Gliom des Rückenmarkes und Syringomyelie » (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XI, H. 1, 1891).

(2) **Schultze Fr.**, « Klinisches und Anatomisches über Syringomyelie » (*Zeitschr. f. klin. Medicin*, Bd. XIII, 1888).

(3) **Hoffmann**, loc. cit.

Come vedesi, anche Hoffmann ammette che le cavità o gli spazî che si rinvengono entro i gliomi sogliono prodursi in via secondaria per distruzione parziale e riassorbimento successivo del tessuto gliomatoso.

Egli però dissente dal modo di vedere di Schultze circa l'origine dell'epitelio entro le suddette cavità, negando che quest'epitelio rappresenti esso pure una formazione secondaria che invada o s'insinui nelle cavità risultanti dalla distruzione del tessuto gliomatoso.

Questo concetto che la formazione epiteliale anomala od eterotopica possa essere indipendente e primitiva, sia rispetto alla origine della neoformazione della nevroglia, sia rispetto alla comparsa di cavità (siringomielia), è confermato dalla sopra citata osservazione di Stroebe nonchè da un'altra di Kahler e Pick (1), la quale si riferisce ad un caso di siringomielia derivato forse da un diverticolo per abnorme chiusura del canale centrale.

Sembra adunque accertato che da errori di posizione dell'epitelio primitivo del canale centrale possano derivare delle vegetazioni laterali che d'ordinario hanno sede entro degli spazî o cavità attorno a cui si va neoformando od addensando del tessuto di nevroglia. Ciò che però non è ancora ben definito si è il rapporto fra la comparsa di questi epitelî e la nuova formazione patologica della nevroglia, come pure non bene note sono le condizioni per cui si origina la nuova nevroglia patologica in rapporto colle disposizioni dell'epitelio anomalo; non è sempre facile cioè poter determinare se si tratta di un fatto congenito, di un'alterazione di sviluppo, o invece di un fenomeno patologico acquisito.

Mirando a definire in special modo queste ultime quistioni mi sono dedicato allo studio dettagliato di uno dei miei casi di glioma rinvenuto nel lobo temporale sinistro del cervello di un bambino di sei anni ed interessante specialmente la circonvoluzione uncinata e discreto tratto della sottostante so-

(1) Kahler e Pick, *Prager Vierteljahrschrift*, Bd. 141 u. 142.

stanza bianca. In questo glioma, sviluppatosi in una località molto lontana dalla cavità del ventricolo laterale sinistro e separato dalla medesima per mezzo di sostanza bianca perfettamente normale, ho trovato delle formazioni epiteliali irregolarmente distribuite nelle varie parti del tumore, talora sotto forma di rivestimenti di fenditure strette, e talora sotto forma di piccole isole o gruppi in mezzo al tessuto di nevroglia alquanto rarefatto, ma non mai in alcun rapporto con diverticoli da cavità centrali. Tali formazioni epiteliali erano anche molto interessanti per i loro caratteri morfologici, inquantochè differivano grandemente dagli epitelî normali, nonchè da certi epitelî descritti dagli autori in alcuni gliomi, per la mancanza di ciglia, per la forma talora irregolare delle cellule e pei loro rapporti colle fibrille e colle cellule di nevroglia.

Nel caso da me studiato ho potuto osservare che dalla superficie, piuttosto liscia, del tumore che interessava tutta la circomvoluzione uncinata sinistra ed in parte anche le circomvoluzioni vicine si dipartiva una sottilissima fenditura, non visibile ad occhio nudo, ma soltanto nelle sezioni anche ad ingrandimenti di 20-30 diametri, da principio stretta tanto che i margini stavano quasi a mutuo contatto, ed in seguito dilatantesi man mano che andava approfondendosi nello spessore del tumore, ove tornava a restringersi e cambiava di direzione.

Questa fenditura appariva rivestita da una specie di epitelio a strato semplice costituito da elementi cilindrici, o cubici, od ovalari talora, a nucleo bene differenziato (vedi tav. IV, figg. 1-2).

In taluni punti questo rivestimento epiteliale era interrotto per degenerazione e distacco degli elementi cellulari, in altri le cellule erano più numerose ed aggruppate in modo da formare delle rilevatezze coniche o papilliformi che sporgevano verso il centro della fenditura, occupando talora quasi tutto lo spazio della medesima. Le singole cellule hanno, come si vede nella figura, fedelmente riprodotta dalle mie preparazioni istologiche, l'aspetto di cellule epiteliali. Esaminate ad un

forte ingrandimento mostrano un protoplasma omogeneo che rimane incoloro od è tinto leggermente in giallognolo nei preparati allestiti col metodo Weigert. Dal corpo cellulare non si staccano prolungamenti nè ciglia e le cellule sono per lo più di forma cubica, ma talora sono ovali od irregolari. Queste ultime forme si riscontrano specialmente nelle cellule libere entro lo spazio della fenditura o nelle cellule più superficiali di quei gruppi disposti a guisa di sporgenze papilliformi. In alcuni tratti del rivestimento epiteliale della fenditura le cellule sono più appiattite ed i loro corpi ravvicinati in modo da non lasciare scorgere netti i limiti laterali, per cui il protoplasma di una cellula si continua con quello delle cellule vicine; ne risulta così una specie di nastro o cordone protoplasmatico munito di nuclei, il quale sta sul limite dello spazio o della fessura. I nuclei di queste cellule sono generalmente bene differenziati, poichè col metodo di Weigert si colorano in bleu intensamente, mentre il protoplasma piglia una nuanza giallognola.

Immediatamente al di sotto di questo rivestimento epiteliale, che probabilmente rappresenta un derivato del neuro-epitelio primitivo, si osserva un denso reticolo di fibrille di nevroglia che si intrecciano in vario modo fra loro e che, per la tinta intensa bleu scura nei preparati colorati col metodo di Weigert, nettamente si differenziano.

Alcune di queste fibrille penetrano fra le cellule epiteliali in quei tratti in cui le cellule riunite a piccoli gruppi non si trovano ad immediato contatto. Altre fibrille, in quei tratti ove l'epitelio non è continuo si avanzano nel lume della fenditura, formando delle specie di ciuffi in mezzo a cui si trovano talora delle cellule epiteliali. Non risulta che queste fibrille emanino dal corpo delle suddette cellule, colle quali del resto non contraggono rapporti molto intimi.

Ma oltre a questi epitelî disposti regolarmente a guisa di uno strato di rivestimento sulle pareti della sopra citata fenditura e che ricordano le formazioni epiteliali descritte da Stroebe nel suo caso e da lui interpretati come resti del

canale nervoso primitivo, ho potuto osservare nel mio caso di glioma del lobo temporale, come pure in un altro glioma delle quadrigemelle, la presenza di gruppi di cellule epiteliali in mezzo al tessuto del glioma, fra le maglie del reticolo delle fibrille, *senza che esistessero dei veri spazî o delle fenditure attorno alle medesime* (vedi Tav. IV, fig. 2*c. c.*). In alcuni punti ho rinvenuto persino delle cellule epiteliali, isolate in mezzo al reticolo delle fibrille, e fra il corpo cellulare e le fibrille più vicine esisteva soltanto talora una lieve rarefazione delle stesse fibrille. — Queste cellule si possono per i loro caratteri distinguere facilmente dalle cellule nervose, specialmente per la loro forma cubica od ovoidea, per la mancanza di prolungamenti protoplasmatici, per la relativa picciolezza del nucleo e per la mancanza di grossi nucleoli. Parimenti queste cellule si possono distinguere dalle cellule di nevroglia anche in via di sviluppo per la netta differenziazione del nucleo, che è molto piccolo in relazione alla quantità del protoplasma, e per la maggiore regolarità del corpo cellulare, il quale nei preparati trattati col metodo di Weigert si presenta colorato leggermente in giallognolo. Questi elementi finalmente si possono pure differenziare dalle cellule semoventi, ossia dai leucociti.

Non mi è mai riuscito di trovare nei nuclei di queste cellule alcuna figura cariocinetica, il che lascia supporre che le medesime si moltiplichino per divisione diretta, conservando i caratteri embrionali.

Il trovare che questi elementi dall'aspetto epiteliale non solo si dispongono in modo da formare un rivestimento alle pareti di certi spazî cistici o di fenditure che esistono talora nello spessore dei gliomi, ma ancora stanno disseminati a piccoli gruppi od isolati in mezzo al reticolo delle fibrille del glioma, lascia arguire che questi elementi si moltiplicano contemporaneamente a quelli della glia e che gli spazî o le fenditure non sempre preesistono alla formazione delle cellule epiteliali, ma che talora mancano del tutto e talora si producono secondariamente, in seguito alla degenerazione ed alla scomparsa del tessuto della glia.

A tale scomparsa terrebbe dietro a sua volta una nuova moltiplicazione delle cellule epiteliali, le quali si disporrebbero in serie le une vicino alle altre per costituire una specie di rivestimento alle pareti delle nuove cavità, oppure costituirebbero dei gruppi o dei cordoni di forma irregolare.

Riguardo adunque alla provenienza di questi elementi epiteliali nello spessore dei gliomi, si può pertanto ammettere che i medesimi abbiano una dupplice modalità d'origine, quantunque si possano considerare come dei derivati dall'epitelio del canale nervoso primitivo. Per quanto i pochi casi finora descritti permettono di giudicare, la presenza di formazioni epiteliali entro spazî o cavità cistiche esistenti nello spessore di alcuni gliomi sviluppatisi nelle parti centrali dell'asse cerebro-spinale si può spiegare ammettendo che questi spazî altro non siano che dei diverticoli o delle dipendenze delle cavità centrali e l'epitelio che li tappezza rappresenti una continuazione dell'epitelio del primitivo canale nervoso. Cosicchè in questi casi la formazione del glioma sarebbe legata ad un errore di sviluppo dei centri nervosi.

In tal guisa si può spiegare l'origine di alcuni gliomi del midollo legati a siringomielia (Miura) e di altri gliomi sviluppatisi nelle pareti dei ventricoli laterali (Hartdegen).

Ma poichè non è nella maggioranza dei casi di glioma dimostrato il nesso fra lo sviluppo del neoplasma ed il vizio di prima formazione della corrispondente parte del sistema nervoso centrale, cioè l'esistenza di diverticoli delle cavità centrali, così bisogna pensare che *la trasposizione degli epitelî possa effettuarsi anche in altra maniera e che l'inclusione dei medesimi entro lo spessore del tessuto gliomatoso possa rappresentare un fatto attivo, cioè una vera e propria migrazione.* Per quei gliomi che crescono in vicinanza delle cavità centrali non è fuori luogo ammettere la possibilità che il glioma crescendo e presentando delle metamorfosi regressive invada le pareti delle cavità centrali e per mezzo di fenditure o di spazî comunichi direttamente con queste cavità centrali. Gli epitelî di rivestimento proliferando allora attraverso a queste comu-

nicazioni, s'insinuerebbero entro gli ora nominati spazî, tappezzandone più o meno completamente le pareti. Anche in questi casi non sarebbe però facile cosa distinguere queste neoformazioni epiteliali secondarie da delle neoformazioni epiteliali legate ad errori di sviluppo dei centri nervosi.

Il concetto delle possibilità di migrare degli elementi del neuro-epitelio non si può del resto eliminare e troverebbe anzitutto un fondamento razionale nel modo di comportarsi delle cellule epiteliali durante lo sviluppo normale ed in secondo luogo nel reperto istologico di certi gliomi superficiali, in cui, come nel mio testè riferito, si trovarono delle formazioni epiteliali assolutamente indipendenti dai rivestimenti interni delle cavità centrali. Il trovare degli elementi epiteliformi in mezzo al tessuto di gliomi sviluppatisi in località del cervello lontane dalle cavità centrali (circomvoluzioni), senza che esistessero spazî comunicanti con queste e senza che si potesse dimostrare alcun rapporto cogli epitelî delle cavità ventricolari, lascia pensare che si tratti di cellule del neuro-epitelio migrate non già lungo dei diverticoli preesistenti del canale nervoso primitivo, ma attraverso alla sostanza nervosa circostante a dette cavità. Questa migrazione si effettuerebbe molto probabilmente durante lo sviluppo dei centri nervosi, e gli elementi epiteliali potrebbero forse conservarsi per lungo tempo in stato eterotopico come elementi embrionali, da cui in epoca tardiva si originerebbe il glioma. Di congenito pertanto non si avrebbe che la sola disposizione, cioè l'eterotopia dell'epitelio primitivo sotto forma di piccoli gruppi o di cordoni di cellule e lo sviluppo del glioma potrebbe seguire anche molto tempo dopo la nascita.

Questo modo di vedere nello spiegare la presenza di isole o di cordoni di cellule epiteliali in grembo al tessuto gliomatoso non soltanto farebbe ammettere per certi gliomi una disposizione congenita nel senso di Cohnheim, ma equiparerebbe lo sviluppo della nevroglia patologica allo sviluppo della nevroglia normale.

È noto infatti che dall'epitelio del canale nervoso primitivo

si originano tanto le cellule ganglionari e le fibre nervose (neuroblasti) quanto le cellule della nevroglia (spongioblasti) e che queste ultime specialmente non si mantengono nel luogo di loro produzione, ma, moltiplicandosi, vanno a poco a poco abbandonando la superficie del canale nervoso per raggiungere le loro posizioni definitive, tanto nel cervello quanto nel midollo spinale. È lecito pertanto pensare ad un'analogia tra il modo di svolgersi dello sviluppo normale e del processo patologico. Tale analogia riguarderebbe non soltanto l'origine degli elementi della nevroglia patologica dal neuro-epitelio o dai suoi derivati, ma ancora riguarderebbe il potere migratorio delle cellule di nevroglia in via di neoformazione. Esisterebbero tuttavia delle profonde differenze tra il processo di sviluppo normale ed il patologico, differenze che si possono spiegare ammettendo che da un epitelio eterotopico ed in condizioni anormali non può originarsi del tessuto nervoso normale, ma soltanto del tessuto patologico. E poichè questo tessuto patologico è quasi esclusivamente costituito da nevroglia, si deve inferire che negli epiteli trasposti mancano gli elementi capaci di dare origine ai neuroblasti ed esistono in grande prevalenza, o soltanto, quelli capaci di formare gli spongioblasti, non essendo escluso che molti di questi elementi epiteliali patologici abbiano perduto il potere di differenziarsi e non diano quindi origine a cellule nervose nè a cellule di nevroglia e rimangano come elementi inerti ed inattivi in grembo alla neoformazione gliomatosa.

Da quanto ho finora esposto risulterebbe pertanto la seguente conclusione:

Le cellule epiteliali che si rinvengono nello spessore dei gliomi, disposte talora a guisa di semplici strati di rivestimento di cavità cistiche e talora distribuite a piccoli gruppi o formanti dei cordoni cellulari che emanano dal canale nervoso primitivo, non rappresentano sempre delle propaggini del neuro-epitelio trasposte per errore di prima formazione o semplicemente incluse nello spessore della neoformazione gliomatosa e non dotate di alcuna attività

formativa, ma rappresentano delle cellule ectodermiche che conservano il tipo embrionale e la proprietà di migrare attraverso il tessuto nervoso normale e che mentre sono incapaci di differenziarsi in neuroblasti dando origine a cellule gangliori ed a fibre nervose, costituiscono uno dei principali centri di sviluppo della neoformazione gliomatosa.

Che le cellule della nevroglia patologica derivino direttamente dai resti dell'epitelio che tappezza le cavità centrali non vi è ancora alcuna osservazione diretta che lo dimostri, come invece si può dimostrare per la nevroglia normale. Tuttavia sembrerebbe accettabile l'ipotesi avanzata da Stroebe che soltanto il primo sviluppo della neoformazione gliomatosa dovesse dipendere da cellule che hanno preso origine dai germi epiteliali migrati dal canale nervoso primitivo, mentre gli elementi cellulari che caratterizzerebbero la neoformazione gliomatosa consecutiva possiederebbero la proprietà di moltiplicarsi da sè indipendentemente, in rapporto colla maggiore o minore attività del glioma. Questo modo di vedere sembra verosimile poichè si basa sull'osservazione che una trasformazione delle cellule dell'epitelio in cellule di nevroglia non è provata e sull'esistenza di certe cellule grandi irregolari rotondeggianti, ricche di protoplasma, con qualche tozzo e breve prolungamento, nelle quali il nucleo è piccolo e bene differenziato. La presenza di queste cellule io ho constatato in parecchi gliomi da me studiati, ed a mio avviso le medesime meriterebbero il nome di cellule *gliogeniche*.

Sopra questo dettaglio istologico stimo opportuno soffermarmi alquanto. Si tratta di elementi cellulari che si presentano per lo più isolati in mezzo ad un denso reticolo di fibrille, talune delle quali si addossano talmente al corpo cellulare da sembrare un'emanazione del medesimo, altre attraversano il detto corpo simulando dei prolungamenti.

Queste cellule sono appiattite, di forma talora ovalare e talora irregolare; il loro protoplasma, nei preparati trattati col metodo Weigert si colora leggermente in azzurro

ed in modo più spiccato verso le parti periferiche quando alle medesime stanno addossate delle fibrille di nevroglia. Il nucleo apparisce per lo più bene differenziato e piccolo, rotondeggiante od allungato, talora situato al centro e talora alla periferia (vedi figg. 4, 5, tav. IV). Qualche volta è mascherato da fibrille che passano attraverso le cellule. Accanto a questi elementi grandi, piatti, veggonsi in alcuni gliomi delle cellule più piccole, ovali, in cui il nucleo non è bene differenziato dal protoplasma, il quale nei preparati allestiti col metodo di Weigert apparisce leggermente azzurrognolo; tali elementi più piccoli si presentano talora come dei blocchetti di protoplasma nei punti nodali o d'incontro di parecchie fibrille. Queste cellule si trovano più abbondanti in quelle neoformazioni gliomatose in cui esistono delle formazioni epiteliali, ed a mio avviso rappresenterebbero uno stadio intermedio fra le cellule epiteliali e le cellule della nevroglia: cioè per alcuni caratteri, quali il volume, la forma appiattita, la mancanza di veri prolungamenti e la differenziazione del nucleo si avvicinerebbero alle cellule epiteliali od endoteliali, nonchè per il loro modo di aggregarsi quando sono numerose; per altri caratteri invece, quali l'intimo rapporto che hanno colle fibrille della nevroglia neoformata si avvicinerebbero di più alle cellule di sostegno. Non bisogna poi dimenticare che si parla di nevroglia patologica. Un dettaglio istologico che mi è sembrato importante e che farebbe distaccare queste cellule dalle epiteliali riguarda il modo di moltiplicarsi delle medesime, che ho potuto studiare in due distinti gliomi trovati l'uno in una giovane di 16 anni (Lazzaro Cl.), e l'altro in un uomo di 35 anni (Agostini). In parecchi preparati di questi due gliomi allestiti col metodo di Weigert ho rinvenuto in mezzo al reticolo delle fibrille di nevroglia dei gruppi di nuclei ovali in numero da quattro a dodici (vedi figg. 1, 2, tav. V), contenenti pochi granuli di cromatina e colorati intensamente in azzurro. Tali nuclei stanno molto ravvicinati fra loro, come si vede nella figura fedelmente ritratta dal preparato, in modo da formare un gruppo irregolare, come se risultassero dalla

divisione di una massa gemmante, oppure stanno disposti in serie come i nuclei delle cellule muscolari durante il lavorìo della rigenerazione della fibra striata (vedi fig. 1, tav. V, Agostini). Evidentemente questo reperto dimostra che si tratta di cellule che si moltiplicano per divisione diretta del nucleo e che da ognuno di questi nuclei neoformati prenderà origine una nuova cellula di nevroglia. Raramente si vedono fibrille di nevroglia insinuarsi fra mezzo ai nuclei in via di moltiplicazione; per lo più il gruppo di nuclei derivante dalla divisione diretta è situato entro uno spazio circondato dal reticolo, il che indica che tale gruppo di nuclei deriva da una sola cellula.

Ho detto più sopra che queste cellule da me chiamate *gliogeniche* potrebbero rappresentare un derivato delle cellule epiteliali che si trovano in grembo ad alcuni gliomi. Ma il fatto di averle rinvenute anche in parecchi altri gliomi specialmente superficiali, cioè della corteccia del cervello, nei quali non mi è accaduto di trovare delle vere formazioni epiteliali, lascia arguire che le medesime cellule possano prodursi anche diversamente e che rappresentino *un tipo embrionale* di cellule di nevroglia proprie delle neoformazioni patologiche, non rimanendo però escluso il fatto che in quei gliomi ove non si rinvengono resti dell'epitelio del primitivo canale nervoso questi possano essere degenerati o scomparsi. In tal guisa potrebbero spiegarsi i gliomi che si sviluppano in individui adulti ed in parti lontane dalle cavità centrali ove trovansi gli epitelî (glioma della corteccia, del corpo calloso, dei gangli della base). Le cellule sopra descritte dall'aspetto epiteliale, da me rinvenute in parecchi bellissimi esemplari di gliomi e contrassegnate col nome di *gliogeniche*, ricordano quelle descritte da Buchholz (1) fino dal 1891 nel caso di un glioma sviluppatosi nei lobi frontali di una donna di quarant'anni. In quel caso però tali elementi si trovavano in certi punti del tumore così

(1) Buchholz, « Beitrag zur Kenntniss der Hirngliome » (*Archiv für Psychiatrie u. Nervenkrank.*, Bd. XXII, S. 385).

abbondanti e stipati fra loro da assumere l'aspetto di cellule epiteliali più deciso. Nell'interpretazione del significato di questi elementi cellulari Buchholz si è mostrato incerto, e quantunque, per la grande somiglianza che essi avevano colle cellule di rivestimento della superficie dei ventricoli del cervello e del canale centrale del midollo, fosse indotto a ritenere di aver a che fare con una neoformazione delle cellule ependimarie, la quale avesse dato luogo ad una specie di diverticolo della cavità stessa del ventricolo laterale, si è pronunciato contro quest'ipotesi, poichè il luogo ove questo ammasso di cellule è stato rinvenuto era lontano dalla superficie ventricolare e poichè, malgrado i numerosi tagli in serie eseguiti, non gli riuscì di trovare una connessione di questi strati cellulari colla superficie ventricolare. Cosicchè riconoscendo che le cellule di sostegno degli elementi nervosi non sono altro che dei derivati del foglietto esterno del blastoderma, non gli è parso impossibile *che le cellule della nevroglia in via di patologica neoformazione possano prendere di nuovo una forma che le renda simili alle cellule epiteliali da cui derivano.* Questo fatto che da Buchholz era stato soltanto intuito, è chiaramente dimostrato nei miei preparati, specialmente in quelli eseguiti col metodo di Weigert.

Queste cellule in tali preparati si possono facilmente differenziare dalle cellule nervose, le quali solitano rimanere in colore e posseggono i noti prolungamenti protoplasmatici. Nei gliomi situati alla superficie del cervello (vedi fig. 5, tav. V, casi Baessato e Rasi) si presentano così numerose ed aggregate in tale maniera da ricordare certi endoteliomi. Esse infatti sono grandi, appiattite, di forma ora rotondeggiante, ora allungata, ora triangolare, ora irregolare; il nucleo è abbastanza bene differenziato, per lo più unico, piccolo, centrale, raramente doppio. Il protoplasma è omogeneo, abbondante e si colora debolmente in azzurro sporco, quasi in grigio cenere nei preparati colorati col metodo Weigert. Queste cellule presentano talora dei tratti della loro superficie coloriti in bleu più intenso, dai quali sembrano prendere origine delle delicate

fibrille che, dirigendosi per lo più nel senso del maggior diametro della cellula stessa, passano fra cellula e cellula e si vanno perdendo in mezzo all'intricato reticolo circostante.

In alcuni dei gliomi corticali da me studiati, queste cellule erano meno abbondanti alla superficie, là cioè ove si trovavano in prevalenza le fibrille (strato molecolare), invece andavano facendosi più numerose nelle parti profonde che cioè corrispondevano ai varî strati delle cellule gangliozari ed alla sostanza bianca subcorticale ed erano costantemente circondate da fibrille.

Talora queste cellule si trovavano molto ravvicinate fra di loro, in guisa da formare dei cordoni di forma cilindrica od irregolare, attorno ai quali esisteva un reticolo più denso di fibrille, in mezzo a cui vedevansi anche dei vasi sanguigni neoformati. E per tale disposizione questi punti del tumore ricordavano la struttura degli endoteliomi. Tale rassomiglianza però non deve far dimenticare l'origine ectodermica delle cellule della glia e può lasciar pensare *che in condizioni patologiche, per il successivo e rapido loro moltiplicarsi, le cellule della glia hanno assunto caratteri morfologici che le fanno sembrare simili alle cellule ectodermiche dalle quali derivano.* Tale rassomiglianza però è molto relativa, non tale cioè da rendere possibile la confusione colle medesime cellule ectodermali. In alcuni tratti di questi gliomi tali cellule avevano una forma rotondeggiante e stavano allogate in certi spazi limitati da fibrille o da fascetti di fibrille intrecciantisi, cosicchè si comportavano come gli elementi di certi cancri rispetto alle fibre del connettivo costituenti lo stroma.

Probabilmente le grandi cellule, descritte in alcuni gliomi come cellule ganglionari neoformate, altro non sono che cellule di nevroglia, dal tipo embrionale. Non si può con questo tuttavia escludere che in qualche raro caso, in mezzo al tessuto di nevroglia, si trovino delle vere cellule ganglionari: nei gliomi acquisiti però tali cellule d'ordinario non sono neoformate, ma rappresentano le cellule nervose preesistenti, più o meno modificate dallo sviluppo della nuova nevroglia. Se-

condo Stroebe la presenza di resti di fibre nervose e di cellule gangliformi nei gliomi è un reperto non molto infrequente. L'A. però non discute l'origine e la natura di dette cellule, ma soltanto afferma che tale reperto contribuisce a provare l'origine comune ectodermica della nevroglia e delle cellule ganglionari.

IV.

Varie forme di cellule della nevroglia patologica.

Da quanto ho più sopra esposto, in base a mie proprie osservazioni sulla struttura delle cellule della nevroglia in stato di neoformazione patologica, risulta che in queste condizioni tali cellule si modificano più o meno profondamente in guisa da non avere talora nemmeno la più lontana rassomiglianza colle cellule di Deiters. Queste modificazioni stanno in gran parte in rapporto colla soppressione della funzione fisiologica di servire da cellule di sostegno degli elementi nervosi e col riacquisto di alcune proprietà embrionali, quali quella dell'attività proliferativa e dell'attività migrativa. Per quanto i caratteri morfologici si modifichino durante la neoformazione patologica le cellule di nevroglia non assumono tutte il tipo degli elementi del tessuto connettivo, anzi talune prendono dei caratteri per cui più o meno lontanamente ricordano le cellule dell'ectoderma dalle quali hanno preso origine. Un carattere per cui le cellule della nevroglia si ravvicinano di più a quelle del tipo connettivo non consiste tanto nella forma, quanto nei rapporti colle fibrille, rapporti che si farebbero in via patologica molto più intimi che non in condizioni normali.

Da un punto di vista puramente morfologico volendo ora passare a studiare le cellule che si rinvengono nelle formazioni patologiche di nevroglia, specialmente nei gliomi, possiamo registrare le seguenti principali varietà:

I. Cellule piccole, rotonde (7-10 μ), con nucleo rotondo intensamente colorabile con tutti i metodi, circondato da un

sottile mantello di protoplasma jalino non colorabile e visibile soltanto nei preparati per dilacerazione del tessuto gliomatoso fresco. Nelle sezioni colorate con diversi metodi si vede il solo nucleo in mezzo al denso reticolo di fibrille di nevroglia. — Queste cellule si trovano di preferenza nelle parti periferiche dei gliomi e nelle semplici gliosi; sono eguali alle cellule di Deiters. Queste cellule studiate in preparati allestiti col metodo di Mallory e con quello di Weigert non sembra posseggano dei prolungamenti protoplasmatici, ma appaiono attraversate talora da sottilissimi filamenti di nevroglia che simulano dei prolungamenti.

II. Cellule più grandi, allungate, ovalari o fusiformi, con nucleo di una lunghezza di 8-10 μ, intensamente colorabile, a grossi granuli di cromatina e circondato da scarso protoplasma colorabile soltanto debolmente nelle parti periferiche; alle quali non di rado veggonsi addossate delle fibrille di nevroglia.

Tali fibrille decorrono nel senso longitudinale dell'elemento cellulare e si comportano come le fibrille del connettivo rispetto alle cellule fisse del medesimo. Sorpassando gli estremi polari della cellula queste fibrille formano come un prolungamento della cellula stessa. Queste cellule si rinvengono specialmente in quelle gliosi ed in quelle parti dei gliomi ove abbondano fasci di fibrille disposti in direzione parallela.

III. Cellule grandi triangolari od irregolarmente poligonali, dai cui angoli si distaccano dei prolungamenti grossi, tozzi, talora brevi, talora abbastanza lunghi e che soltanto raramente mandano qualche ramificazione. Il corpo di queste cellule è talvolta così irregolare che la massa protoplasmatica è meno abbondante attorno al nucleo che non in parti periferiche foggiate a prolungamenti. Il protoplasma è generalmente abbondante, omogeneo, jalino e si colora in azzurro più o meno intenso col metodo Weigert. Esiste talora un nucleo solo, altra volta due o tre, dall'aspetto granuloso, i quali si colorano in bleu più intensamente che non il protoplasma. Queste cellule ho trovato numerose in un glioma del centro

ovale di Wieussens del lato sinistro; esse formavano l'elemento predominante nel tumore ed erano distribuite in mezzo ad un denso reticolo di fibrille (tav. V, fig. 3).

IV. Cellule di media grandezza, irregolari, munite di brevi e tozzi prolungamenti non ramificati, il cui protoplasma col metodo Weigert si colora debolmente in azzurro nelle parti centrali ove prendono origine i prolungamenti. Il nucleo si colora debolmente e non è bene differenziato dal protoplasma. Queste cellule sono spesso attraversate da delle fibrille di nevroglia, le quali hanno una colorazione bleu scura (vedi figura 6, tav. V).

V. Celle rotondeggianti grandi 12-18 μ, appiattite, senza prolungamenti veri, con protoplasma abbondante, omogeneo, jalino, con nucleo unico o doppio piccolo, situato verso il centro. Queste ricordano le cellule endoteliali, non assumono generalmente un intimo rapporto colle fibrille di nevroglia, ma stanno allogate in certi spazî limitati dall'intrecciarsi di dette fibrille (vedi fig. 4, tav. V).

VI. Cellule grandi irregolarmente triangolari, quadrangolari, poligonali, con protoplasma molto abbondante che si colora in azzurro col metodo di Weigert, e che nella parte periferica assumono intimi rapporti con fibrille di nevroglia, le quali stanno addossate al corpo cellulare ed in corrispondenza degli angoli, confondendosi con fibrille che provengono da lati adiacenti, si allontanano a guisa di veri prolungamenti. Questi evidentemente non sono dei veri prolungamenti protoplasmatici come quelli delle cellule descritte al N. III, poichè la reazione della colorazione è in questi avvenuta diversamente che nel protoplasma.

Bisognerebbe ammettere con Kölliker (1) che le cellule della glia, anche in via patologica fossero costituite da due strati, l'uno centrale, l'altro periferico, che si mette in rapporto colle fibrille della nevroglia. Queste cellule ho riscon-

(1) Kölliker, « Handbuch der Gewebelehre des Menschen », 1893, II Bd., 1 Theil, S. 150.

trato specialmente nei gliomi corticali (Baessato, Agostini, Rasi) (vedi fig. 5, tav. V), ed in un glioma pure superficiale in un bambino di 5 anni, nel quale esistevano delle formazioni epiteliali. A mio avviso queste cellule rappresenterebbero un ritorno allo stato embrionale, cioè dei tipi di cellule di nevroglia simili agli elementi dell'ectoderma d'onde sono derivati. Queste cellule che io ho proposto di chiamare *gliogeniche*, differenzierebbero di poco da quelle testè descritte al N. V: si distinguerebbero soltanto per il rapporto che la loro parte periferica assume colle fibrille di nevroglia. Probabilmente si tratta della medesima qualità di elementi cellulari, soltanto questi ultimi sarebbero degli elementi più maturi, più vecchi, il cui protoplasma forse ha già raggiunto quella fase di sviluppo *che gli permette di dare origine a delle fibrille di nevroglia.*

VII. Cellule di varia grandezza e forma, per lo più irregolari, allungate, con nucleo a strozzamenti, nelle quali predomina il nucleo granuloso, fortemente tingibile, mentre il protoplasma è scarsissimo ed appena appena è visibile. Non esistono prolungamenti nè sono dimostrabili rapporti di queste cellule colle fibrille. Queste cellule abbondano in alcuni gliomi (Agostini), sono molto ravvicinate fra loro, e la sostanza intercellulare nella quale sono disseminate è omogenea, finamente granulosa e rimane incolora nei preparati trattati col metodo di Weigert. Nella medesima non esistono che poche fibrille attorno alle ora nominate cellule, che si riuniscono in gruppi od ammassi e che si potrebbero confondere con delle cellule sarcomatose. Queste cellule aggregandosi a gruppi formano dei noduli abbastanza bene limitati da fibrille di nevroglia che tutto intorno al nodulo formano degl'intrecci o dei reticoli più o meno fitti (tav. VI, fig. 2).

Da questa sommaria esposizione dei varî principali tipi di cellule che si riscontrano nella neoformazione patologica di nevroglia si potrebbero trarre pertanto le seguenti conclusioni :

1° Nella formazione patologica della nevroglia si riscon-

trano diversi tipi di elementi cellulari, alcuni dei quali contraggono colle fibrille della medesima nevroglia dei rapporti intimi, altri invece non trovansi colle stesse a contatto.

2° Alcuni di questi elementi ricordano il tipo delle cellule normali, altri sono assolutamente atipici, si riscontrano cioè soltanto nelle neoformazioni gliomatose. Questi ultimi, di varia grandezza e forma, posseggono dei veri prolungamenti protoplasmatici, che col metodo di Weigert si colorano come il protoplasma, *cioè molto meno intensamente* delle fibrille di nevroglia.

3° Fra le cellule atipiche sonvene talune voluminose, che nella loro atipia assumono caratteri per cui si avvicinerebbero alle cellule epiteliali.

4° Probabilmente le cellule simili agli elementi ganglionari descritti da alcuni autori in certi gliomi e confuse da altri con cellule nervose di nuova formazione (glioma neuroformativo dei Francesi, neuroglioma ganglionare dei Tedeschi) non sono che delle cellule di nevroglia a tipo embrionale.

5° Alcune varietà di cellule dei gliomi, pur essendo atipiche, presentano una scarsa quantità di protoplasma che rimane incoloro col metodo di Weigert, mentre il nucleo è assai voluminoso e di forma irregolare, per lo più allungata. Queste cellule rassomigliano assai più alle cellule sarcomatose che non a quelle dei gliomi, in quanto che esse predominano per numero e per volume sulla sostanza intercellulare, la quale non presenta fibrille.

Forse sono delle cellule che non avendo ancora raggiunto il loro sviluppo completo non dànno origine a fibrille.

V.

Rapporti delle cellule colle fibrille nella neoformazione patologica di nevroglia.

Il tessuto di nevroglia in condizioni normali rappresenta, come è noto, l'apparato di sostegno degli elementi nervosi, fibre e cellule ganglionari, nonchè dei vasi sanguigni destinati alla nutrizione della stessa sostanza nervosa. Esso consta di cellule proprie e di un sistema di fibrille finissime le quali, in vario senso dirigendosi, formano un delicato reticolo tanto in corrispondenza della sostanza bianca quanto della grigia, reticolo che usando i mezzi ordinarî di tinzione non si può vedere, e le cui maglie sono generalmente occupate da elementi nervosi. In mezzo a tale reticolo stanno distribuite le cellule proprie della nevroglia. Secondo l'opinione di alcuni autorevoli osservatori (Weigert) sembra che tale reticolo costituisca il componente principale della sostanza intercellulare e sembra ancora che non si possa negare l'esistenza di altre sostanze intermedie nei centri nervosi. Sulla genesi di queste fibrille poco di sicuro si conosce; e sul loro significato e sulla loro disposizione non tutti gli autori si trovano oggidì d'accordo; il che in gran parte dipende dai metodi tecnici adoperati per lo studio della nevroglia. A cominciare da Fromman (1) e da Deiters (2), che sembra siano stati i primi a dimostrare, coll'imperfetto metodo della colorazione al carminio, l'esistenza di fibrille nella nevroglia, venendo fino a cinque anni or sono, una serie di autorevoli istologi, fra cui Jastrowitz (3),

(1) Fromman, « Untersuchungen über die normale und pathol. Anatomie des Rückenmarcks », I Th., 1864; II Th., 1877, Jena.

(2) Deiters, « Untersuchungen üb. Gehirn und Rückenmarck des Menschen und Saugethiere », Braunschweig, 1865.

(3) Jastrowitz, « Ueber Encephalitis und Myelitis im ersten Kindesalter » (*Arch. f. Psychiatrie,* Bd. 2, S. 389).

Boll (1), Kölliker (2), Golgi (3), Gierke (4), considerarono le fibrille come una diretta dipendenza delle cellule di nevroglia, cioè come derivanti da prolungamenti delle medesime cellule. A Fromman però spetta il merito di avere considerato tali fibrille come indipendenti dal connettivo della pia madre.

Di molta importanza furono le osservazioni di Golgi (5) intraprese col suo metodo fino dal 1871 e continuate da lui stesso e dai suoi allievi fino al 1894. Esse valsero a definire i rapporti tra le fibrille e le cellule di nevroglia. A Jastrowitz si attribuisce il nome di cellule aracniformi per indicare le cellule della nevroglia, che Golgi distinse col nome di cellule di Deiters. Il qualificativo di aracniformi messo innanzi da Jastrowitz rende chiaramente il pensiero dell'autore, che riteneva che queste cellule possedessero dei prolungamenti. Anche Gierke (6) e Kölliker (7) rappresentarono le cellule di nevroglia come munite di prolungamenti, dai quali sarebbero derivate le fibrille di nevroglia. Ma alle conclusioni di questi autori si contrapposero ben tosto le idee messe innanzi da altri istologi non meno autorevoli. Già Boll (8) ha chiaramente espresso fino dal 1874 il concetto della natura differenziata delle fibre di nevroglia: paragonando le cellule di nevroglia a quelle del connettivo embrionale egli afferma che « nell'un tessuto e nell'altro la cellula non rappresenta che « un centro per una grande quantità di fibrille bene differen-

(1) Boll, « Die Histiologie und Histiogenese der nervösen Centralorgane » (*Arch. f. Psychiatrie*, Bd. 4, 1874).

(2) Kölliker, « Handbuch der Gewebelehre des Menschen », II Bd., 1893. — « Traité d'embriologie », 1882.

(3) Golgi, « Contributo allo studio della fine anatomia degli organi centrali del sistema nervoso » (*Rivista clinica*, Bologna, 1871).

(4) Gierke, « Die Stutzsubstanz des Nervensysthems » (*Archiv f. mikroskopische Anatomie*, Bd. XXV-XXVI).

(5) Golgi, « Ueber die feinere Anatomie des Centralnervensysthems (1885) in den gesammelten Abhandlungen », Jena, 1894.

(6) Gierke, Loc. cit.

(7) Kölliker, Loc. cit.

(8) Boll, « Die Histiologie und Histiogenese der nervösen Centralorgane » (*Arch. f. Psychiatrie*, Bd. 4, 1874).

« ziate, le quali da uno o da tutti i lati vi convergono; tanto « nell'uno come nell'altro tessuto la cellula possiede un nucleo « circondato per lo più da una scarsa quantità di sostanza gra- « nulosa, e nell'uno come nell'altro resta a decidersi se questo « strato di sostanza granulosa che comprende il convoluto « delle fibrille circondando il nucleo, sia da ritenersi come pro- « toplasma vivente e funzionante o piuttosto come sostanza « albuminosa amorfa ».

Ma il passo decisivo in questa quistione molto delicata, fu fatto da Ranvier (1), il quale dimostrò in preparati allestiti con midolli spinali adulti di bue, di cane, ecc., che i *così detti prolungamenti delle cellule di nevroglia o di Deiters non sono delle vere espansioni del corpo protoplasmatico*, come da Fromman in poi tutti gli autori avevano creduto, *bensì rappresentano delle fibrille bene differenziate le quali attraversano il corpo cellulare o si appoggiano al medesimo;* esse fibrille irradiano dal detto corpo cellulare in tutte le direzioni, però la sostanza che forma tale corpo cellulare non si continua lungo le medesime fibrille e rappresenta un materiale chimicamente diverso da quello delle stesse fibrille. Nel periodo o stato embrionale le cellule di nevroglia normali sono realmente di forma stellata ed i prolungamenti sono dei semplici allungamenti o propaggini del corpo cellulare. La differenziazione delle fibre da quest'ultimo avviene più tardi.

Questi concetti di Ranvier furono in seguito svolti più ampiamente e dimostrati nella loro verità con grande chiarezza da Weigert, il quale applicò allo studio della nevroglia un metodo tecnico di colorazione veramente originale che permise all'autore di eseguire delle eleganti e molto dimostrative preparazioni. Secondo Weigert (2), le fibrille penetrano nella cellula fino in prossimità del nucleo, attraversando un proto-

---

(1) Ranvier, « De la névroglie » (*Comptes rendus des séances de l'Académie des sciences*, 5 juin 1882). — « De la névroglie » (*Archives de Physiologie norm. et pathol.*, 1883, tome I).

(2) Weigert, « Beiträge zur Kenntniss der normalen menschlichen Neuroglia », Frankfurt a. M., 1895.

plasma trasparente che non si colora col metodo indicato dall'A.; alcune di queste fibrille passano in linea retta dall'altro lato della cellula, altre invece, giunte in prossimità del nucleo si ripiegano ad ansa, altre infine si arrestano bruscamente e terminano vicino al nucleo (fibre tagliate e viste forse in sezione ottica). Trasformazione di queste fibrille nel protoplasma non si può osservare, ed anzi devesi ritenere che si tratti di formazioni chimicamente diverse. L'A. conclude:

I. Che le fibre di nevroglia state considerate finora come prolungamenti delle cellule di Deiters, non sono delle formazioni chimicamente identiche al protoplasma.

II. Questa differenza si constata subito in grembo al corpo cellulare, in tutta vicinanza del nucleo — non va accentuandosi man mano che le fibrille si allontanano dal corpo cellulare.

III. La maggior parte dei cosidetti prolungamenti delle cellule sono sopra tutto in essenza nessun prolungamento, ma soltanto delle fibre completamente differenziate dal protoplasma.

Dei nuclei, oppure degli elementi cellulari cui questi nuclei appartengono, corrispondono alle cellule di Deiters solamente quelli che in modo tipico stanno in rapporto colle fibrille disposte per lo più a raggi. Esiste però una notevole quantità di nuclei tra le fibrille, nelle vicinanze dei quali le fibrille decorrono irregolarmente e che si debbono considerare come nuclei di nevroglia. Queste cellule di Deiters pertanto, secondo la dimostrazione data da Weigert col suo classico metodo di colorazione, non sarebbero altro che delle cellule di nevroglia nettamente differenziabili dalle cellule nervose e rappresenterebbero delle piccole aree d'interruzione del reticolo nevroglico, nelle quali le fibre si troverebbero in contiguità colle cellule, ma non in continuità.

Cosicchè il sistema delle fibrille di nevroglia disposte attorno ed entro le cellule non sarebbe che una specie di sostanza intercellulare.

Tale sostanza intercellulare, secondo Weigert, è assolutamente escluso sia di natura nervosa, anzitutto perchè colla

colorazione col suo metodo tutto ciò che è di natura nervosa rimane incoloro, mentre le fibrille assumono una colorazione bleu scura; in secondo luogo perchè non risultano costituite da materiale protoplasmatico eguale a quello del corpo cellulare, bensì da una sostanza modificata, non più protoplasmatica; ed in terzo luogo perchè in condizioni patologiche le fibrille e le cellule di nevroglia si comportano come una sostanza connettiva, cioè proliferano quando il tessuto nervoso specifico va perduto. Quest'ultima affermazione di Weigert non deve però interpretarsi nel senso che la distruzione del tessuto nervoso specifico debba sempre necessariamente precedere la neoformazione della nevroglia, ma deve invece ritenersi che molte volte i due fenomeni si vanno svolgendo contemporaneamente.

Non di rado difatti in mezzo a delle neoformazioni gliomatose si trovano delle fibre nervose e delle cellule ganglionari.

I sovraesposti concetti che emergouo dagli studî di Ranvier e di Weigert contrastano evidentemente colle antiche idee dei primi osservatori, e probabilmente l'origine di questa divergenza di vedute e di conclusioni consiste nel differente impiego di metodi tecnici seguìti per mettere in evidenza le cellule di sostegno e le rispettive fibrille e per differenziarle dall'elemento specifico. Siccome poi molte delle particolarità strutturali e genetiche rilevate dagl'istologi che si sono finora occupati dello studio della nevroglia possono trovare un utile riscontro anche nei fatti patologici, e poichè non risulta dalla letteratura di quest'ultimo quinquennio che alcuno siasi occupato di studiare con nuovi metodi le formazioni patologiche della nevroglia e di mettere in chiaro dettagli relativi alla struttura della nevroglia patologica ed alla sua istogenesi, così ho stimato opportuno intrattenermi qui su di alcune particolarità da me rilevate nello studio di una diecina di gliomi. Tali particolarità si riferiscono specialmente al modo di comportarsi e di originarsi delle fibrille, nonchè ai loro rapporti colle cellule di nevroglia e coi vasi sanguigni.

VI.

Origine delle fibrille, loro modo di comportarsi e loro rapporti colle cellule di nevroglia durante la neoformazione patologica della nevroglia stessa.

Una delle prime quistioni che si presenta a chi si occupa dello studio della struttura della nevroglia patologica riguarda l'origine ed i rapporti che le fibrille assumono colle cellule neoformate. Poichè queste cellule specialmente nelle neoformazioni gliomatose presentano, non di rado, caratteri molto differenti dalle normali cellule, sia per la forma, sia per la loro grandezza e per il numero, sia per la colorabilità, così riesce interessante indagare come si vadano comportando le fibrille colle medesime.

Già più sopra ho riferito come le cellule che si possono considerare proprie della neoformazione patologica della nevroglia sono in generale molto differenti dalle cellule normali. Però nelle gliosi assai più facilmente che nei veri gliomi, accanto a delle cellule grandi, rotondeggianti, od irregolarmente poliedriche, con protoplasma abbondante quasi trasparente e debolmente colorabile col metodo di Weigert, si riscontrano delle cellule piccole a nucleo rotondo, intensamente colorabile, circondato da un sottile mantello di protoplasma trasparente, incolorabile. Queste corrispondono alle cellule della nevroglia normale; non hanno prolungamenti veri e le fibrille della sostanza intercellulare penetrano attraverso al sottile strato protoplasmatico attraversandolo talvolta completamente da un punto all'altro contrapposti, e talora ripiegandosi ad ansa e tornando a fuoriuscire poco lungi dal punto d'ingresso. Queste fibrille non sono da confondersi con dei veri prolungamenti protoplasmatici.

Un identico modo di comportarsi delle fibrille della nevroglia patologica ho potuto notare verso altri tipi di cellule da me

riscontrate in parecchi gliomi e gliosi e che corrispondono a quelle descritte più sopra ai N[i] III e IV. Si tratta di cellule grandi di forma irregolarmente poliedrica con manifesti prolungamenti protoplasmatici, conici, ondulati, i quali si colorano debolmente col metodo Weigert. Il protoplasma di queste cellule atipiche proprie della nevroglia patologica si vede spesso attraversato da fibrille che decorrono in svariate direzioni, ora longitudinalmente, ora trasversalmente passando accanto al nucleo per fuoriuscire al lato opposto a quello ove sono penetrate. Tali fibrille spiccano molto nettamente in mezzo alla sostanza protoplasmatica per il colorito bleu scuro che presentano nei preparati col metodo Weigert e si differenziano anche facilmente dai brevi prolungamenti protoplasmatici che emanano dal corpo cellulare.

Talora in grembo al protoplasma si vedono delle aree rotonde granulose che ricorderebbero dei paranuclei e che invece altro non sono che dei fascetti di fibrille sezionati di traverso e veduti quindi in sezione ottica.

In alcuni gliomi della corteccia del cervello, ove gli elementi cellulari sono molto numerosi, grandi, irregolari ed ove attorno ad essi esiste una scarsa sostanza fondamentale incolora, in mezzo alla quale spicca un denso reticolo di fibrille colorate intensamente in bleu col metodo Weigert, le fibrille assumono rapporti anche abbastanza intimi col corpo cellulare, restando però sempre bene differenziate dalla sostanza protoplasmatica per quanto irregolare ne fosse la forma, senza mai confondersi coi prolungamenti del corpo cellulare.

Tali fibrille passano attraverso al corpo protoplasmatico in maggiore o minore vicinanza del nucleo, oppure aderiscono alla superficie della cellula stessa così intimamente da far ricordare l'opinione emessa da Kölliker che il protoplasma delle cellule di nevroglia sia costituito da due distinte parti: l'una centrale in rapporto col nucleo, l'altra periferica dalla quale si dipartirebbero le fibrille. A seconda della direzione del taglio che ha colpito l'elemento cellulare le fibrille situate per lo più alla periferia del corpo cellulare si vedono percor-

rere longitudinalmente i contorni della cellula oppure appaiono in sezione trasversa come una punteggiatura bleu scura.

Questo reperto mi sembra di una certa importanza in quanto contribuisce a spiegare l'origine delle fibrille anche nel campo patologico. Anche qui tali fibrille deriverebbero dalla sostanza protoplasmatica modificata nella sua chimica composizione. E poichè il sistema delle fibrille costituenti il reticolo della nevroglia neoformata rappresenta piuttosto una specie di sostanza intercellulare anzi che il risultato della suddivisione dei prolungamenti protoplasmatici delle cellule, si ha ragione di ritenere che *anche nello stato patologico certe cellule della nevroglia quando hanno raggiunto una determinata fase del loro sviluppo contribuiscono alla formazione di una specie di sostanza intercellulare a configurazione fibrillare.*

In ciò le cellule di nevroglia, pur non cessando di essere dei derivati ectodermici, si comportano come gli elementi cellulari del connettivo.

A provare la verità dell'affermazione che parte delle fibrille si origini dal protoplasma modificato concorre in modo abbastanza chiaro l'intimità dei rapporti che molte fibrille assumono col corpo delle cellule di nevroglia. Non è però escluso che delle fibrille possano originarsi anche al di fuori delle cellule, da prodotti derivanti da cellule disgregate.

Ciò che è però importante tra i fatti da me rilevati nello studio dei gliomi, si è che non in tutte le parti di un medesimo glioma le cellule presentano gli stessi rapporti colle fibrille della sostanza fondamentale. Si trovano difatti talora nei preparati di certi gliomi delle aree o zone rotondeggianti, le quali corrispondono a dei nodi più giovani del tumore, il cui limite, mentre a fresco non era ben netto, nei preparati colorati alla Weigert apparisce come una linea bleuastra attorno all'area di sezione del nodo neoplastico, la quale è più sbiadita. Orbene l'esame istologico di queste zone sbiadite dimostra che esse sono ricchissime di elementi cellulari a nuclei ovali ed irregolari, a scarso protoplasma trasparente e distribuiti in una sostanza fondamentale amorfa nella quale non si

scorgono che rarissime e finissime fibrille (vedi tav. VI, fig. 2). *Le cellule non stanno affatto in rapporto colle fibrille;* per modo che le scarse e finissime fibrille notate nella sostanza fondamentale, lontane dalle cellule, *non possono derivare altrimenti che da questa sostanza fondamentale per uno speciale differenziamento, dovuto a modificazioni nella sua composizione.*

Una certa parte delle fibrille però è a ritenersi derivi dal protoplasma delle cellule di nevroglia. E siccome in alcune parti di certi gliomi e precisamente in quelle per cui si va compiendo l'accrescimento del neoplasma si trovano quasi esclusivamente delle cellule a tipo embrionale analoghe agli spongioblasti, mentre le fibrille mancano o sono molto scarsamente rappresentate, così è a ritenersi che la formazione delle fibrille dalle cellule non si effettui che *ad un determinato momento dello sviluppo delle cellule stesse.*

Questo fatto di rinvenire gliomi nei quali abbondano straordinariamente le cellule, mentre le fibrille non esistono o sono assai scarsamente rappresentate, è accaduto anche a Weigert fino dal 1890 (1). In due gliomi esaminati l'A. restò meravigliato di non trovare fibrille nello spessore del tumore, mentre nel tessuto circostante le medesime esistevano ed apparivano magnificamente colorate. L'A. non volle allora dare a questo reperto un'interpretazione definitiva. Pensò dapprima che si potesse trattare d'imperfezione nel metodo tecnico seguìto per la colorazione; poscia avanzò l'ipotesi che non si trattasse per avventura di veri e proprî gliomi; in terzo luogo ammise che si trattasse di una neoformazione di nevroglia, ma che le cellule non possedessero la proprietà di formare fibrille e si comportassero come le cellule dei sarcomi. Non potendo provare alcuna di queste circostanze l'A. lasciò infine aperta la via ad una quarta possibilità, che cioè le fibrille si fossero secondariamente distrutte. Le medesime considerazioni potrei fare

(1) Weigert, « Zur pathologische Histologie des Neurogliagerüsts » (*Centralblatt f. Allg. Pathologie und path. Anatomie*, n. 23, 1890).

anch'io, quantunque dall'esame dei miei preparati si potesse essere indotti a ritenere come meno probabile la possibilità che non si trattasse di tessuto gliomatoso o che le fibrille potessero essere scomparse. Senza adunque negare che coll'applicazione di altri metodi tecnici di colorazione più adatti si possano mettere in evidenza nella sostanza intercellulare del giovane tessuto gliomatoso fibrille che non sono ora dimostrabili coll'eccellente metodo di Weigert, adatto a dimostrare le fibrille della nevroglia normale e delle parti più vecchie del tessuto gliomatoso, si può pertanto ammettere *che la comparsa delle fibrille nella neoformazione gliomatosa tiene dietro allo sviluppo delle cellule e che, comportandosi come una sostanza intercellulare, la massa delle fibrille può fino ad un certo punto considerarsi come un prodotto di secrezione delle cellule di nevroglia.*

Non è cosa facile determinare quale sia l'epoca di sviluppo di questi elementi cellulari che meglio si presta alla formazione delle fibrille, nè quali siano le condizioni che favoriscono tale formazione. Tuttavia è lecito pensare che le cellule di nevroglia che più s'avvicinano al tipo embrionale od al tipo degli elementi ectodermici non posseggano la proprietà di formare fibrille, *proprietà che sembra riservata al protoplasma delle cellule ed alla sostanza fondamentale del tessuto che ha già raggiunto un certo grado di sviluppo.* Ciò sembra trovi anche riscontro nella formazione della nevroglia normale. Ma non è questo il momento di fermarsi a lungo sopra tale quistione, della quale ho intenzione di occuparmi in un altro lavoro. In relazione con quanto ho detto testè a riguardo dell'origine delle fibrille, tenendo conto che le medesime non compariscono che ad un determinato momento della vita cellulare, si può rendersi ragione della possibilità di confondere il giovane glioma, costituito da elementi a tipo embrionale, con un sarcoma. E la confusione tra le due varietà di tumori in questa contingenza è resa anche più possibile dal fatto che certi caratteri ammessi da Gowers, da Stroebe e da altri per differenziare i gliomi dai sarcomi non sono costanti. Così

infatti il glioma non sempre possiede uno sviluppo periferico gradualmente infiltrativo verso la sostanza nervosa circostante, ma talora l'accrescimento avviene come nei sarcomi, cioè la sostanza nervosa circostante viene compenetrata mediante lo sviluppo espansivo di noduli e di nodi rotondeggianti. Nè la presenza di una zona di degenerazione o di rammollimento nella sostanza nervosa, ammessa da Gowers nel suo trattato come uno dei caratteri per distinguere i sarcomi dai gliomi, non si è mostrata costantemente attorno ai nodi sarcomatosi. D'altra parte il criterio desunto dal modo di comportarsi del tessuto neoformato con la pia madre, la quale verrebbe invasa dal tessuto sarcomatoso e non da quello gliomatoso, vale soltanto per i tumori superficiali e nemmeno per tutte le specie di gliomi, poichè a me è capitato appunto, come dirò fra poco, discorrendo della topografia della glìa neoformata, di rinvenire un caso di gliosi diffusa delle quadrigemelle dei peduncoli cerebellari superiori e della parte più alta del verme cerebellare, nonchè delle masse laterali (lobulo paracentrale), in cui la formazione delle fibrille non si conteneva entro i giri cerebellari, ma invadeva anche la pia madre soprastante ed in mezzo al denso e delicatissimo reticolo di queste fibrille non si scorgevano che poche cellule di nevroglia (vedi fig. 3, tav. VI). Onde anche per questo reperto istologico si potè subito escludere trattarsi di neoformazione sarcomatosa. Infine l'altro carattere differenziale fra glioma e sarcoma desunto dal reperto dei resti di fibre midollate o di cellule ganglionari, resti che mancherebbero nelle parti centrali dei sarcomi, ha un valore soltanto relativo ad alcune varietà di gliomi.

Quanto ad altre particolarità di struttura delle fibrille della nevroglia patologica devo subito notare che nei molteplici preparati eseguiti con undici diversi casi di gliomi delle più svariate parti dell'asse cerebro-spinale sia col metodo Mallory, sia con quello di Golgi, sia con quello di Weigert, le fibrille veggonsi assai meglio individualizzate e differenziate con quest'ultimo metodo che non col metodo della reazione nera

di Golgi. Tali fibrille hanno uno spessore generalmente maggiore di quello delle fibrille della nevroglia normale; il loro calibro non è uguale per tutta la lunghezza, ma in alcuni punti si vedono qua e là dei rigonfiamenti allungati, per cui la fibrilla prende un aspetto fusiforme, mentre in altri punti esistono dei rigonfiamenti di forma quasi triangolare, i quali fanno sporgenza da uno dei lati della fibrilla ed a prima vista potrebbero confondersi con delle piccole cellule di nevroglia attraversate dalla fibrilla stessa. Si può però escludere che si tratti di cellule, poichè nessuna sostanza differenziata si vede attorno alla fibrilla, che possa considerarsi come materia protoplasmatica.

Parimenti si può escludere che questi rigonfiamenti corrispondano a dei punti d'intersezione o d'incontro di due o più fibrille. Tali rigonfiamenti furono già osservati da Weigert nella corteccia cerebrale di individui affetti da paralisi progressiva. Questi ispessimenti sono talora situati in corrispondenza dei punti ove una fibrilla si ripiega, altre volte invece sono situati lungo il percorso rettilineo. Accanto a queste fibrille più grosse, munite di dilatazioni o di ispessimenti parziali si vedono anche nelle più avanzate gliosi e nei gliomi delle fibrille più fine ed anche delle finissime; queste ultime si dispongono parallelamente formando dei fascetti di tre o quattro fibrille, i quali s'intersecano e s'intrecciano colle altre fibrille di maggiore spessore. Risultano così degli intrecci delicati composti di parecchi piani.

Le fibrille sono talora diritte, talora ripiegate ad arco e qualche volta ondulate; talune sono brevi; di altre non è possibile determinare gli estremi, sia perchè dopo un lungo tragitto si ripiegano e quindi vengono troncate nella sezione del pezzo, sia perchè terminano sovrapponendosi ad altre fibre vicine.

Si può dunque ritenere che il tragitto delle fibrille sia di una lunghezza molto variabile. Ciò accade tanto in quelle gliosi o gliomi che sono poveri di cellule, quanto in quelle ove abbondano le cellule stesse.

Anche nei preparati allestiti col metodo dell'impregnazione dei sali d'argento non è possibile ottenere una maggiore chiarezza d'immagini tanto da poter determinare meglio il tragitto delle fibrille. In questi preparati le fibrille appariscono più grosse, presentano più frequenti dei rigonfiamenti che si colorano in nero e sembra che molte di esse fibrille si esauriscano entro le cellule, poichè colorandosi totalmente in nero il corpo cellulare non è possibile scorgere nell'interno del medesimo alcuna differenziazione che lasci intravvedere l'andamento delle fibrille. Nei preparati eseguiti col metodo di Weigert si vedono invece le fibrille bene differenziate entro il corpo cellulare e si può notare come le medesime qualche volta si arrestano bruscamente perchè sezionate di traverso od obliquamente, mentre talora appariscono come dei punticini azzurri in grembo al corpo cellulare. Evidentemente questi punticini azzurri non sono che delle fibrille vedute in sezione ottica. Tali punticini per lo più sono situati verso la periferia del corpo cellulare.

Le fibrille sono delle formazioni solide, cioè non presentano nel loro interno alcun spazio che accenni ad una canalizzazione nemmeno in quei tratti ove le fibre appariscono più grosse ed ove hanno anche dei rigonfiamenti. La loro superficie è liscia, regolare, senza sporgenze o prolungamenti spinosi, se la si considera nei preparati allestiti col metodo di Weigert o di Mallory, mentre invece nei preparati allestiti col metodo Golgi presenta talora delle asprezze.

In questi preparati anche quando la reazione può dirsi bene riuscita, molte delle fibrille che appariscono come dei prolungamenti della cellula sono di disuguale spessore e si rimane nell'incertezza a decidere se le fibre più spesse risultino dalla precipitazione del sale d'argento sopra due o più fibrille vicine. In un tipico glioma della corteccia della I^a e II^a circomvoluzione frontale sinistra (Baessato) da me studiato comparativamente col metodo Golgi e col metodo Weigert, ho notato che nei preparati allestiti con quest'ultimo metodo le immagini erano più nette, cioè anche le più delicate fibrille situate fra

cellula e cellula apparivano bene differenziate, mentre nei preparati allestiti col metodo dell'impregnazione all'argento tali fibrille apparivano non di rado fuse insieme come da una massa di precipitati, e talora da questa fusione risultava l'immagine di prolungamenti canalicolati che si estendevano fra le cellule del tumore, le quali per essere molto numerose si trovavano ad assai breve distanza le une dalle altre. Cosicchè in alcuni tratti del preparato le cellule del glioma sembravano tenute in rapporto da un sistema di fini canalicoli o di appendici che davano alle cellule una forma irregolarmente poliraggiata.

Nei numerosi preparati allestiti col metodo Weigert le fibrille si presentarono sempre omogeneamente colorite in bleu scuro.

Soltanto in un caso di glioma molle, dall'aspetto mixomatoso del talamo ottico di una giovanetta di 13 anni (Lazzaro) nelle parti più molli del glioma ho osservato che le fibrille si coloravano malamente, avevano un aspetto granuloso; qua e là apparivano come frammentate ed i loro rapporti colle cellule non erano bene definiti. Questo aspetto delle fibrille era dovuto alla così detta decomposizione granulosa, dipendente da uno stato di edema e di necrobiosi del glioma. Il tumore infatti aveva anche macroscopicamente un colorito grigio sbiadito, un aspetto semitrasparente ed una consistenza molle come un mixoma.

Se in tale tessuto si contenesse della mucina non potrei dire; potrei però escludere che si trattasse di un rammollimento cadaverico.

La decomposizione granulosa cui vanno incontro le fibrille in certi gliomi, per effetto dell'edema e della necrobiosi, contribuisce a dimostrare la natura nevroglica di queste fibrille, che costituirebbero la parte più resistente del tessuto neoformato, e vale a farle differenziare da altre formazioni colle quali, per la proprietà di formare un reticolo e di colorarsi allo stesso modo con cui si colora la nevroglia, potrebbero confondersi, cioè dalla fibrina. È noto infatti che la fibrina può formarsi

nelle parti periferiche di alcuni sarcomi e gliomi, cioè in grembo alla sostanza nervosa circostante il tumore. Tale produzione di fibrina in un caso da me studiato di sarcoma endoteliale originatosi nella II^a circomvoluzione occipitale destra di una donna di 48 anni stata sifilitica (Zago Maria), era dovuta ad emorragie avvenute nella sostanza bianca subcorticale e dopo la scomparsa della maggior parte dei globuli rossi si presentava attorno alla massa neoplastica come una zona bianco-giallognola, molle, semitrasparente, dello spessore di quasi un centimetro. Nei preparati allestiti col metodo di Weigert per la nevroglia questo strato risultava costituito da grosse fibrille anastomizzantisi ed intrecciantisi fra loro, in guisa da limitare aree o spazî talora molto piccoli in cui si vedevano dei resti di globuli rossi riuniti a piccoli gruppi ed anche dei leucociti. Per questi caratteri non vi poteva essere dubbio che non si trattasse di fibrina. Orbene nessuna di queste trabecole di fibrina, quantunque si trovassero a contatto con liquido trasudato, presentava quello stato di decomposizione granulosa che mostravano invece le fibrille del glioma rammollito del quale ho tenuto parola più sopra. *Cosicchè come altro carattere per distinguere le trabecole di fibrina dalle fibrille della nevroglia nei preparati allestiti col metodo di Weigert si potrebbe ammettere la facilità che hanno le fibrille di nevroglia di presentare la decomposizione granulosa, sia per effetto del rammollimento cadaverico, sia per edema o necrobiosi del glioma.*

Le fibrille della nevroglia non si anastomizzano fra loro, nè si ramificano, ma soltanto si sovrappongono intrecciandosi per formare il fine e delicato reticolo. Questo fatto, che è stato già osservato da Weigert nella nevroglia normale dell'uomo, trova il suo riscontro anche nella formazione patologica della nevroglia.

Fra le particolarità che maggiormente mi sembrano interessanti nello sviluppo della nevroglia patologica vi hanno ancora quelle che si riferiscono ai rapporti topografici.

Sembrerebbe a tutta prima vera l'affermazione che le mag-

giori produzioni di nevroglia e quindi di fibrille si dovessero trovare attorno a degli antichi focolai di distruzione della sostanza nervosa, cioè attorno a dei vecchi focolai apoplettici (cisti apoplettiche) od attorno a dei noduli tubercolari, od a dei parassiti, ma in realtà la ricerca istologica non lascia scorgere alcun notevole addensamento di nevroglia in quelle parti. Il che dimostra che non basta lo stimolo del corpo straniero o del parassita o dei prodotti patologici (sangue stravasato, trasudazioni, prodotti di disfacimento, neoformazioni di tubercoli, ecc.) per eccitare la neoformazione della nevroglia, ma sono necessarie altre condizioni. Tra queste la principale è data molto probabilmente dal ritorno delle cellule di nevroglia allo stato embrionale, ritorno che non verificandosi tanto facilmente, è lecito presumere si compia soltanto attraverso a parecchi passaggi o generazioni di cellule.

La formazione delle fibrille tiene dietro, come ho detto più sopra, allo sviluppo delle cellule, però non si può dire che tale formazione sia sempre proporzionale al numero delle cellule. Nei casi di gliomi da me studiati risulta infatti che talora la formazione delle fibrille si presenta in modo straordinariamente prevalente sul numero delle cellule, mentre altra volta ho constatato il contrario. Se una spiegazione si può dare in questo secondo caso ammettendo che occorra un certo grado di sviluppo alle cellule di nevroglia prima che acquistino la proprietà di formare fibrille, è necessario per spiegare il caso opposto, cioè quello della grande prevalenza delle fibrille sull'elemento cellulare, ammettere la duplice possibilità:

a) che le fibrille si possano formare anche dalla sostanza intercellulare, come differenziandosi in un materiale che può contenere dei prodotti derivanti dal protoplasma;

b) che le cellule di nevroglia dopo di aver dato luogo alla formazione di molte fibrille si esauriscano e si distruggano.

La prima di queste due possibilità ho già discusso più sopra, ma non mi è possibile pronunciarmi contro questa seconda, per la quale quindi può rimanere aperta l'indagine.

Riguardo alla distribuzione topografica delle fibrille nel tes-

suto patologico di nevroglia, accennerò che la medesima varia grandemente e nella massima parte dei casi si contiene entro i limiti della sostanza nervosa; ma in qualche caso eccezionale sconfina e si mette direttamente in rapporto col connettivo della pia madre, oppure invade le cavità centrali, a seconda che la neoformazione gliomatosa si sviluppa alla superficie del cervello o del mesencefalo o del cervelletto, oppure insorge profondamente più vicino alle cavità centrali.

Nel primo caso la massa delle fibrille disposte a reticolo invade a poco a poco la pia madre e si mette colla medesima in un intimo rapporto appoggiandosi all'avventizia dei vasellini sanguigni ed alle pareti dei capillari, in un rapporto tale cioè da non permettere più che si trovi il limite tra il tessuto di nevroglia ed il connettivo, e le trabecole di questo formano la trama su cui le nuove fibrille di nevroglia si appoggiano e si espandono. Nel secondo caso invece l'espansione della neoplasia è più limitata e si presenta come dei piccoli nodi o delle rilevatezze piane, rotondeggianti, paragonabili a delle goccie di cera cadute sulla superficie dell'ependima. Di queste neoformazioni ebbi occasione di osservare un caso due anni or sono in un uomo di 32 anni: si presentava sull'ependima del ventricolo laterale sinistro in noduli ora isolati, piani, lenticolari ed ora confluenti in modo da costituire una massa fungoide, specialmente sulla superficie del *septum lucidum*. Questi noduli e queste masse fungoidi erano formate esclusivamente da cellule rotonde piccole, munite di un solo nucleo facilmente colorabile e di una scarsa quantità di protoplasma trasparente, incoloro. Tali cellule dal tipo embrionale erano fittamente stipate le une alle altre, onde quasi non si vedeva sostanza fondamentale e nessuna fibrilla scorgevasi fra le medesime.

Una discreta neoformazione di fibrille di nevroglia notavasi invece verso l'esterno, cioè tra la formazione delle cellule dell'ependima e la sostanza nervosa circostante. In questo caso la neoplasia aveva assai più i caratteri istologici del sarcoma che non quelli del vero glioma, per la limitata neoformazione

di fibrille, dovuta molto probabilmente al fatto che le cellule più superficiali mantenevano il tipo embrionale e non possedevano quindi la proprietà di formare fibrille. Questo reperto di glioma centrale ependimario e sotto-ependimario dimostra all'evidenza come l'aggregato di cellule embrionali dalle quali prenderanno origine le fibrille non è, istologicamente parlando, differente in alcuna maniera dal tessuto dei sarcomi, dai quali soltanto si può distinguere per la tendenza che le cellule più periferiche hanno di diradarsi accogliendo fra loro una sostanza intercellulare, nella quale vanno differenziandosi molte fibrille di nervoglia.

Ma oltre a questo reperto che indubbiamente dimostra come la formazione patologica della nevroglia si comporta come un connettivo, un altro reperto che pur essendo molto differente fa giungere alla medesima conclusione è quello che riguarda lo sviluppo delle fibrille alla superficie dei centri nervosi e la invasione della pia madre per espansione eccentrica.

Il caso è molto interessante e riguarda una gliosi diffusa delle quadrigemelle dei peduncoli cerebellari superiori, e della parte più alta del verme cerebellare e delle masse laterali (lobulo paracentrale), verificatasi in una giovinetta di 10 anni (Galliolo). Malgrado la rilevante neoformazione della nevroglia nello spessore di quasi tutto il mesencefalo non si osservava all'esame a fresco alcuna modificazione di forma e di colorito nelle parti ora nominate, soltanto si percepiva un forte aumento nella loro consistenza.

Nei preparati allestiti col metodo di Mallory e con quello di Weigert ho potuto dimostrare una notevole atrofia e scomparsa degli elementi nervosi con la sostituzione di un denso e fitto reticolo di fibrille di nevroglia, in mezzo alle quali esistevano delle cellule rotonde piccole e delle cellule fusiformi. Accanto a queste cellule di nevroglia notavansi delle cellule più grandi, munite di grossi prolungamenti protoplasmatici e di nucleo bene differenziato con nucleolo grande. Tali cellule per il loro modo di comportarsi alla reazione di Weigert ed anche per certi altri caratteri morfologici si potevano considerare come

degli elementi ganglionari residuali, non già di nuova formazione.

Ma il reperto più interessante in questo caso è quello che riguarda la neoformazione gliomatosa nelle circomvoluzioni cerebellari in corrispondenza della parte più alta del verme e delle massi laterali. Già ad un esame fatto a piccolo ingrandimento dei preparati si nota che nulla vi ha di mutato nella forma delle circomvoluzioni cerebellari; le medesime sono soltanto atrofiche ed allungate, come per compressione esercitata nel senso laterale da una rigogliosa neoformazione fibrillare che si interpone fra lobulo e lobulo (vedi fig. 3, tav. VI). Nello strato molecolare si vede un sistema di fibrille fittamente stipate, le quali in direzione raggiata si estendono dalla superficie verso la profondità. Queste fibrille di cui talune sono esilissime ed altre relativamente molto grosse, in corrispondenza della parte più superficiale dello strato molecolare si ripiegano e si dirigono nel senso orizzontale, formando uno strato più denso. Nella profondità le medesime fibrille si addensano attorno alle cellule del Purkinje e penetrano nello strato granuloso per mettersi in rapporto coi densi fasci di fibrille che in direzione longitudinale percorrono la sostanza midollare.

I fasci di fibrille raggiate dello strato molecolare corrispondono alle così dette fibre di Bergmann-Deiters, però notevolmente aumentate di numero per effetto della gliosi. Parimenti in istato di proliferazione patologica sono le fibrille che nei miei preparati spiccano nettamente colorate in bleu scuro nelle parti profonde dello strato molecolare e nello strato granuloso, poichè è noto, specialmente dalle ricerche di Weigert, che in dette parti le fibrille di nevroglia sogliono in condizioni normali essere molto scarse. Le cellule di Purkinje sono diminuite di numero ed atrofiche, i loro prolungamenti sono brevi ed attorno alle medesime si vedono spesso fibrille ripiegate ad arco, costituenti come una nicchia. La sostanza midollare presenta un forte addensamento di fibrille le quali irradiano in direzione longitudinale, essendo più numerose al centro che non alla periferia, cioè in corrispondenza dello strato granu-

loso, ove si intrecciano colle fibre radiate di Bergmann (vedi fig. 3, tav. VI).

Queste fibre radiate di Bergmann-Deiters non rimangono però limitate entro lo strato molecolare per tutta la loro estensione, durante questa patologica moltiplicazione, ma in molti punti fuoriescono da detto strato, formando dei fascetti di fibrille che conservano per breve tratto la medesima direzione raggiata e poscia si risolvono in una massa reticolata a maglie molto fitte, la quale risulta dal cambiare di direzione e dall'intrecciarsi delle fibrille.

Tale massa reticolata sta interposta fra lobulo e lobulo delle circomvoluzioni cerebellari (vedi fig. 3, tav. VI). In questa massa reticolata che rappresenta una diretta emanazione delle fibrille di Bergmann-Deiters e che è tutta costituita da nevroglia si contengono poche cellule e dei vasi sanguigni neoformati, attorno a cui si addensano le fibrille, ed esistono degli spazî irregolari che separano in varia maniera i fasci delle fibrille. Le cellule che in mezzo a questo fitto e delicato reticolo di fibrille si rinvengono sono per lo più piccole, rotonde e corrispondono ai così detti astrociti. La lesione fino ad ora descritta non è la più avanzata che mi è stato dato di osservare e per ciò appunto permette di farci un concetto esatto sulla disposizione delle fibrille neoformate, in rapporto colla sede normale delle fibrille nella corteccia del cervelletto, nello strato granuloso e nella sostanza midollare.

Però nelle parti più alte del verme cerebellare l'alterazione prodotta dalla neoformazione della nevroglia è molto più avanzata. Le circomvoluzioni sono in parte distrutte e deformate, lo strato molecolare è scomparso, le cellule di Purkinje e lo strato granuloso sono pure distrutti ed il tutto è sostituito da un irregolare ammasso di fibrille di nevroglia ora grosse ed ora fine, dirette in vario senso e formanti un denso reticolo. Nella parte superficiale di questo ammasso di nevroglia, che tende ad espandersi eccentricamente, si vedono delle sporgenze papilliformi formate da ciuffi di fibrille dirette in senso radiale. Tali sporgenze sono collegate fra loro a breve distanza

da altre fibrille dirette in senso trasversale. Evidentemente questa grossa massa di nevroglia neoformata è andata sviluppandosi man mano che avveniva la distruzione della sostanza nervosa cerebellare.

In ciò si è comportata come un vero tessuto di connettivo.

Il reperto istologico che ho qui succintamente riferito è nuovo ed assai strano per il fatto che la neoformazione di nevroglia è assai più abbondante al di fuori dello strato molecolare del cervelletto che non nelle parti più profonde di quest'organo. Ciò dipende probabilmente da una minore resistenza incontrata nello sviluppo delle fibrille e dal sostegno che le delicate lamelle connettivali della pia madre hanno fornito alle fibrille in via di sviluppo. Tali lamelle non sono più riconoscibili in mezzo al denso reticolo di nevroglia.

Di altre particolarità relative alla distribuzione delle fibrille nella nevroglia neoformata merita di essere ricordata quella che riguarda il rapporto tra le fibrille ed i vasi sanguigni. Generalmente questi ultimi sono circondati da un mantello di fibrille disposte in un duplice strato, di cui l'uno esterno formato da fibrille che decorrono in direzione longitudinale o parallela al decorso del vaso sanguigno, l'altro interno costituito da fibrille disposte circolarmente (vedi fig. 4, tav. VI). Talora questi due strati non appaiono bene individualizzati ed allora si vedono fibrille dirette sia in senso longitudinale sia in senso trasversale costituire il mantello nevroglico dei vasi.

Mentre attorno ai vasi maggiori intercede uno spazio tra l'avventizia e la neoformazione di nevroglia, attorno ai capillari tale spazio manca e le fibrille si appoggiano direttamente sulla membrana anista del capillare. Questa disposizione si osserva specialmente nelle gliosi e nei gliomi duri, in cui sono scarse le cellule.

Un'altra particolarità relativa alla topografia delle fibrille è quella della comparsa di zone o di aree di addensamento di fibrille in alcuni tratti di certi gliomi. Tali zone di addensamento coincidono per lo più colla diminuzione di numero e colla scomparsa degli elementi cellulari del glioma, cioè delle cellule proprie della glia (vedi fig. 1, tav. VI).

Finalmente un'altra particolarità è quella che riguarda il modo di comportarsi delle fibrille nei gliomi della corteccia del cervello.

Nello strato più superficiale, cioè nel così detto strato molecolare le fibrille sono molto esili e la maggior parte delle medesime decorre quasi parallelamente alla superficie del detto strato; sono poco addensate e fra loro vedesi una sostanza finamente granulosa, in mezzo a cui stanno pochi elementi cellulari. Negli strati profondi invece, ove per lo più abbondano le cellule di nevroglia di differente tipo morfologico, la distribuzione delle fibrille è irregolare, come irregolare è nei gliomi centrali.

Dai reperti istologici sopra riferiti risulta adunque che per quanto sia variabile la distribuzione delle fibrille nella nevroglia patologicamente formata e per quanto variino i rapporti delle medesime coi differenti tipi di elementi cellulari proprî della nevroglia patologica, sempre più si rimane convinti che per il suo comportamento nello stato patologico la nevroglia assume caratteri tali che la fanno assai più ravvicinare al tessuto connettivo che non al tessuto epiteliale. Non devesi tuttavia dimenticare che la medesima è un derivato dell'ectoderma, cioè un tessuto di natura epiteliale, che, in rapporto colla sua funzione di servire di sostegno ai tubi nervosi ed alle cellule ganglionari, nonchè ai vasi sanguigni, si è profondamente modificato anche nei suoi caratteri morfologici, tanto da rassomigliare più ad un connettivo che ad un epitelio. Or bene questo fatto che è già stato rilevato da altri e che è oggidì accettato dalla maggioranza degl'istologi si verifica anche nello stato patologico, ove anzi meglio si accentua. Però durante la neoformazione patologica risulterebbero, come ho fatto rilevare più sopra, alcune modalità di essere dei varî elementi cellulari, per cui verrebbe riconfermata l'origine ectodermica della nevroglia. In questo senso parlano infatti l'esistenza di isole di epitelio o di resti del neuro-epitelio primitivo in mezzo a delle neoformazioni gliomatose. In tal senso parla pure l'aspetto epiteliale od epitelioide delle così dette da me

cellule gliogeniche, le quali rappresenterebbero un ritorno allo stato embrionale delle cellule della glia. In tal senso parlerebbe ancora la disposizione che le cellule della nevroglia prendono in certi gliomi ed i loro rapporti colle fibrille. Esistono dunque dei caratteri per cui il tessuto di nevroglia si differenzia dal connettivo e da altri prodotti patologici, come esistono dei caratteri per cui al tessuto connettivo più rassomiglia. Una rassomiglianza invece coi tessuti epiteliali manca assolutamente nella nevroglia adulta normale dell'uomo e si ha soltanto in certi momenti della neoformazione patologica della nevroglia, vale a dire in quei momenti in cui le cellule riprendono le loro proprietà embrionali.

La differenza col connettivo è in gran parte chimica, non morfologica. Le soluzioni potassiche distruggono, a poco a poco, rammollendole, le fibrille di nevroglia, ma non il connettivo.

Gli ammassi di nevroglia neoformati non vanno tanto facilmente incontro alle metamorfosi regressive, come vi va incontro il connettivo (sclerosi, calcificazione), ma più facilmente si rammolliscono e subiscono la decomposizione granulosa per effetto di edema o di necrobiosi del tessuto del tumore. Dalla fibrina il reticolo di fibrille di nevroglia si distingue in primo luogo perchè i singoli filamenti di fibrina sono assai più grossi, più brevi e perchè si ramificano e si anastomizzano, formando o limitando delle aree entro cui si contengono dei resti di globuli rossi e dei globuli bianchi; in secondo luogo perchè le trabecole di fibrina non subiscono la decomposizione granulosa come le fibrille.

La rassomiglianza della nevroglia col tessuto connettivo si desume invece non solo in condizioni normali durante la vita adulta, fungendo la nevroglia normalmente come un vero e proprio tessuto di sostegno, ma ancora si conferma nella neoformazione patologica, essenzialmente per la grande tendenza che ha di sostituirsi all'elemento nervoso andato distrutto, per la possibilità che ha di invadere il connettivo perinervoso (pia madre) e l'avventizia vasale, o le pareti dei ca-

pillari e degli spazî linfatici, e per la maniera infine colla quale talora le cellule della nevroglia, mantenendo il tipo embrionale molto giovane, si aggregano simulando delle cellule sarcomatose.

Il modo di comportarsi della nevroglia nella neoformazione patologica è analogo a quello del connettivo nella neoformazione infiammatoria, ma da questa la prima differisce grandemente perchè in primo luogo manca uno stimolo apparente; difatti noi non osserviamo in generale alcuna neoformazione di nevroglia attorno a parassiti dei centri nervosi, attorno a tubercoli solitarî, attorno a focolai emorragici, mentre invece una rigogliosa neoformazione di connettivo si osserva attorno alle medesime lesioni aventi sede in un altro organo. In secondo luogo differisce perchè tale neoformazione di nevroglia è assai più atipica, cioè si caratterizza per la comparsa di elementi, i quali hanno più spiccato e conservano più a lungo il tipo embrionale.

Spiegazione delle Tavole.

TAVOLA IV.

Fig. 1 e 2. — Grandi spazî o fenditure rivestite da elementi epiteliali, in un glioma della circomvoluzione uncinata sinistra e della sostanza bianca del lobo sfenoidale in un bambino d'anni 6. — Nella Fig. 1 è rappresentato il tratto più superficiale di una di queste fenditure. Le cellule epiteliali formano un rivestimento completo, non interrotto, alla superficie interna di detto spazio. Sono talora di forma cubica, talora ovali; stanno per lo più disposte in strato semplice, ma di tratto in tratto si presentano agglomerate in gruppi che fanno sporgenza entro la cavità. Queste cellule sono prive di prolungamenti cigliati. Fra di esse si insinuano talora delle fibrille di nevroglia che si perdono nella cavità della fenditura. Queste formazioni epiteliali (*a-a*) rappresentano dei resti del neuro epitelio primitivo. — (*b-b*) denso reticolo di fibrille di neuroglia circostante alla formazione epiteliale. — (*cc*) cellule di nevroglia piccole, rotonde. — Colorazione col metodo di Weigert.

Fig. 2. — In questo preparato si osserva che gli elementi epiteliali non soltanto rivestono le pareti di una cavità irregolare formando uno strato semplice sulle medesime (*a*), ma ancora si protendono in mezzo al denso reticolo della glia formando una specie di cordone di cellule epiteliali tutto circondato da fibrille di nevroglia (*b*). Nella parte destra della sezione si vede come parecchie di queste cellule epiteliali (*c-c-c*) stanno isolate in mezzo alla glia, senza che fra esse ed il reticolo di fibrille interceda alcun spazio. Altre invece di queste cellule (*d-d*) stanno racchiuse entro spazi minori rotondi, — Colorazione col metodo di Weigert.

Fig. 3. — Due di queste cellule epiteliali atipiche vedute ad un forte ingrandimento, in mezzo al reticolo di fibrille della glia neoformata.

Fig. 4. — (*a*) Grossa cellula epitelioide, rotondeggiante (cellula gliogenica) situata in mezzo ad una neoformazione gliomatosa (glioma del talamo ottico) in cui il reticolo delle fibrille è in taluni punti molto fitto e denso, ed in altri manca, per cui risulta come d'aspetto cribroso (glioma molle). — (*b-b*) cellule rotonde ed ovali della glia neoformata. — Colorazione col metodo di Weigert.

Fig. 5. — (*a-a-a*) Cellule gliogeniche appiattite, irregolari, grandi. — (*b-b*) cellule gliogeniche più piccole. Queste cellule stanno distribuite in mezzo ad un poco fitto reticolo di fibrille. — Colorazione col metodo Weigert.

TAVOLA V.

Fig. 1. — Sezione di giovane nodo di glioma multiplo della corteccia cerebrale di un uomo di 32 anni (Agostini). — (*a-a*) Fitto reticolo di fibrille di nevroglia. — (*b-b-b*) cellule gliogeniche disposte in mezzo al reticolo delle fibrille, od annidate entro piccoli spazi. — (*c*) serie di nuclei ovali derivanti dalla divisione diretta delle cellule gliogeniche, e formante un cordone di nuclei simile a quelli che si osservano nella rigenerazione muscolare.

Fig. 2. — Sezione di glioma molle del talamo ottico in una giovanetta di 16 anni (Lazzaro). — (*a*) grossa cellula gliogenica in riposo, in mezzo al reticolo di fibrille di nevroglia. — (*b-b*) cellule di nevroglia piccole, rotonde. — (*c*) massa nucleare gemmante che rappresenta il modo di moltiplicarsi delle cellule gliogeniche. — La figura, fedelissima, deriva da un elegante preparato ottenuto col metodo di Weigert.

Fig. 3. — Sezione di un glioma del centro ovale in un adulto. — Grossa cellula triangolare, con protoplasma fortemente colorato in azzurro col metodo di Weigert. — Tale cellula, come vedesi, è provvista di robusti prolungamenti protoplasmatici che si vanno perdendo in mezzo al fitto reticolo di fibrille.

FIG. 4. — Sezione della parte profonda di un glioma della 1 e 2 circomvoluzione frontale sinistra e della sottostante sostanza bianca (Baessato). — (*a-a*) fibrille disposte a fascetti che, intersecandosi fra loro, limitano degli spazi entro cui stanno contenute delle grandi cellule ovali (*b-b*) a protoplasma jalino, non colorabile col metodo di Weigert. — (*cc*) un capillare sanguigno sulle cui pareti si appoggiano le fibrille della nevroglia neoformata.

FIG. 5. — Sezione della parte superficiale del medesimo glioma. Tale sezione interessa tutto lo spessore della corteccia, della quale non è più possibile riconoscere i limiti. — (*a-a*) Grandi cellule irregolari, munite di uno e raramente di due nuclei, d'aspetto epiteliale. — (*b-b*) fibrille di nevroglia che fittamente si addensano attorno alle suddette cellule. Talune di queste fibrille hanno intimi rapporti colle parti periferiche del corpo cellulare, al quale sembrano fortemente addossate od immedesimate; decorrono lungo i lati maggiori delle cellule, le quali hanno forma irregolarmente poliedrica ed in corrispondenza degli angoli o delle parti sporgenti abbandonano il corpo cellulare per disperdersi in mezzo al reticolo di nevroglia.

FIG. 6. — Sezione di un glioma del lobo temporo-sfenoidale sinistro in un bambino d'anni 6. — Cellula di media grandezza di forma irregolare a protoplasma debolmente colorabile col metodo di Weigert, munita di prolungamenti protoplasmatici piuttosto brevi ed attraversata nel suo spessore da fibrille di nevroglia colorate in bleu scuro.

TAVOLA VI.

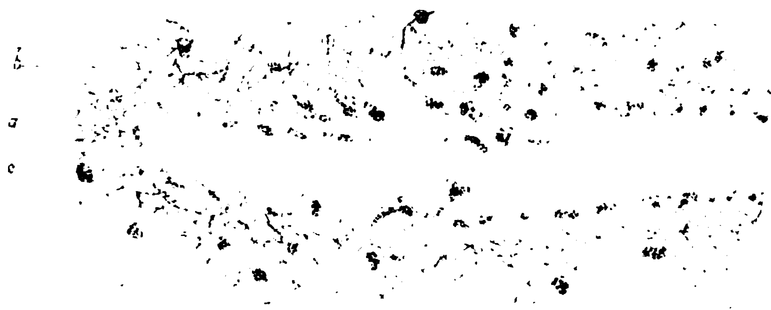
FIG. 1. — Sezione di un glioma del lobo frontale destro in un adulto. — *aa*, grandi cellule gliogeniche. — *b*, massa nucleare gemmante. — *c*, zona di addensamento delle fibrille di nevroglia, con scomparsa degli elementi cellulari. — *d*, reticolo di fibrille pericellulare. — Metodo Weigert.

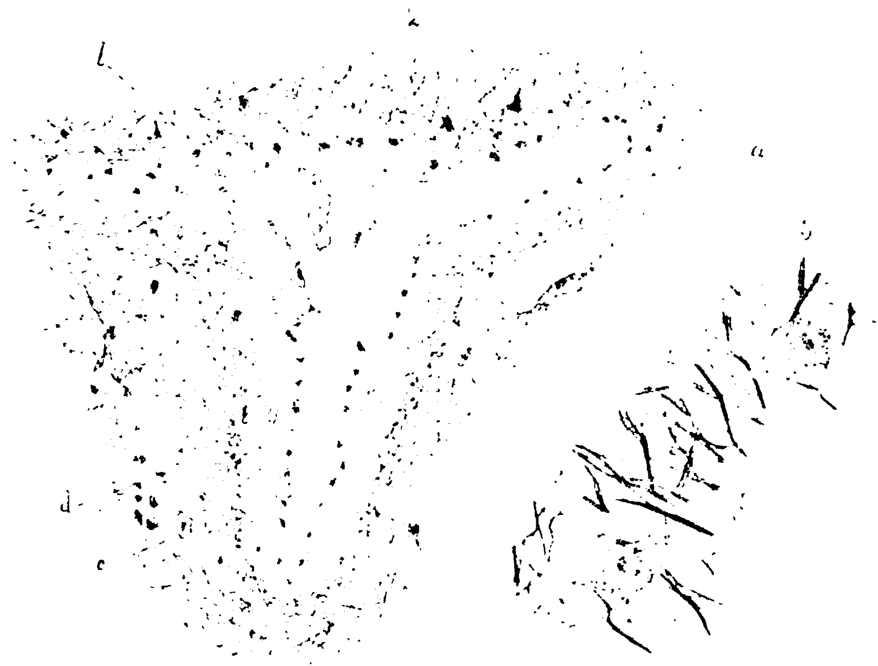
FIG. 2. — Sezione di un glioma del corpo calloso e delle circomvoluzioni dell'insula. — *A*, parte giovane del glioma, ricca di elementi cellulari distribuiti in una sostanza intercellulare priva di fibrille. — *B*, parte più antica del glioma, ove gli elementi cellulari sono meno abbondanti, ed ove la sostanza intercellulare è più ricca di fibrille.

FIG. 3. — Gliosi diffusa delle quadrigemelle, dei peduncoli cerebellari superiori, e del lobulo centrale del verme in una bambina di 10 anni. — Sezione di una circomvoluzione cerebellare in corrispondenza del lobulo paracentrale ove la neoformazione gliomatosa non era ancora tanto avanzata da sostituirsi completamente alla sostanza cerebellare. — *AA*, strato molecolare ove sono numerosissime ed assai nettamente visibili le fibre radiali di Bergmann-Deiters. — *B-B*, Forte neoformazione nevroglica fra circomvoluzione e circom-

voluzione cerebellare. — *CC*, Fibre radiali di Bergmann che dallo strato molecolare passano nella neoformazione nevroglica estranervosa, ove si disperdono mutando direzione. — *DD*, Strato granuloso della corteccia cerebellare. — *EE*, Cellule di Purkinje notevolmente diminuite di numero ed atrofiche. — *F*, Sostanza midollare ricca di fibrille.

Fig. 4. — Disposizione delle fibrille della nevroglia neoformata attorno ai nuovi vasi sanguigni. — *AA*, fibrille longitudinali. — *BB*, fibrille trasversali od anulari. — *C*, capillare sanguigno munito di nuclei ovali.

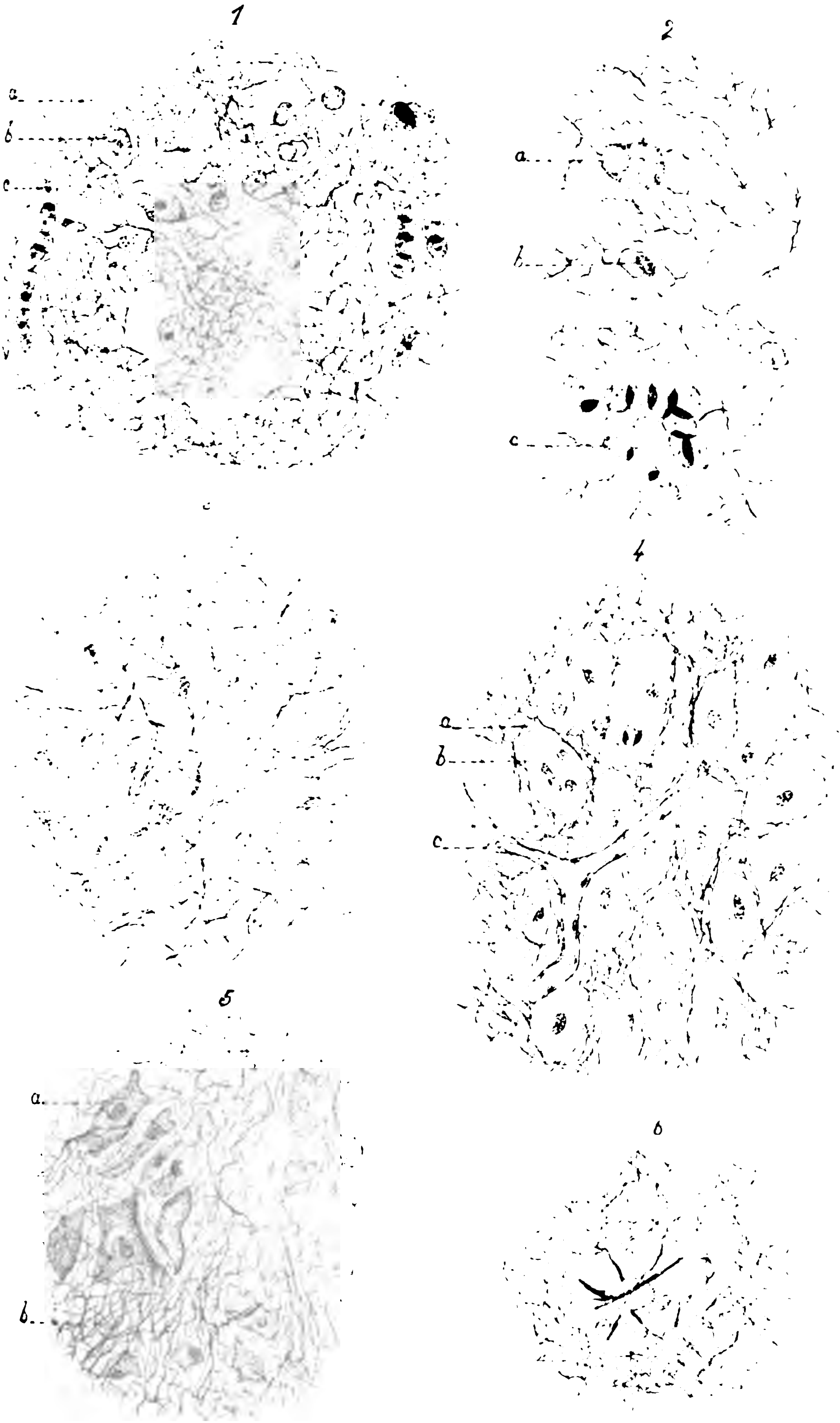




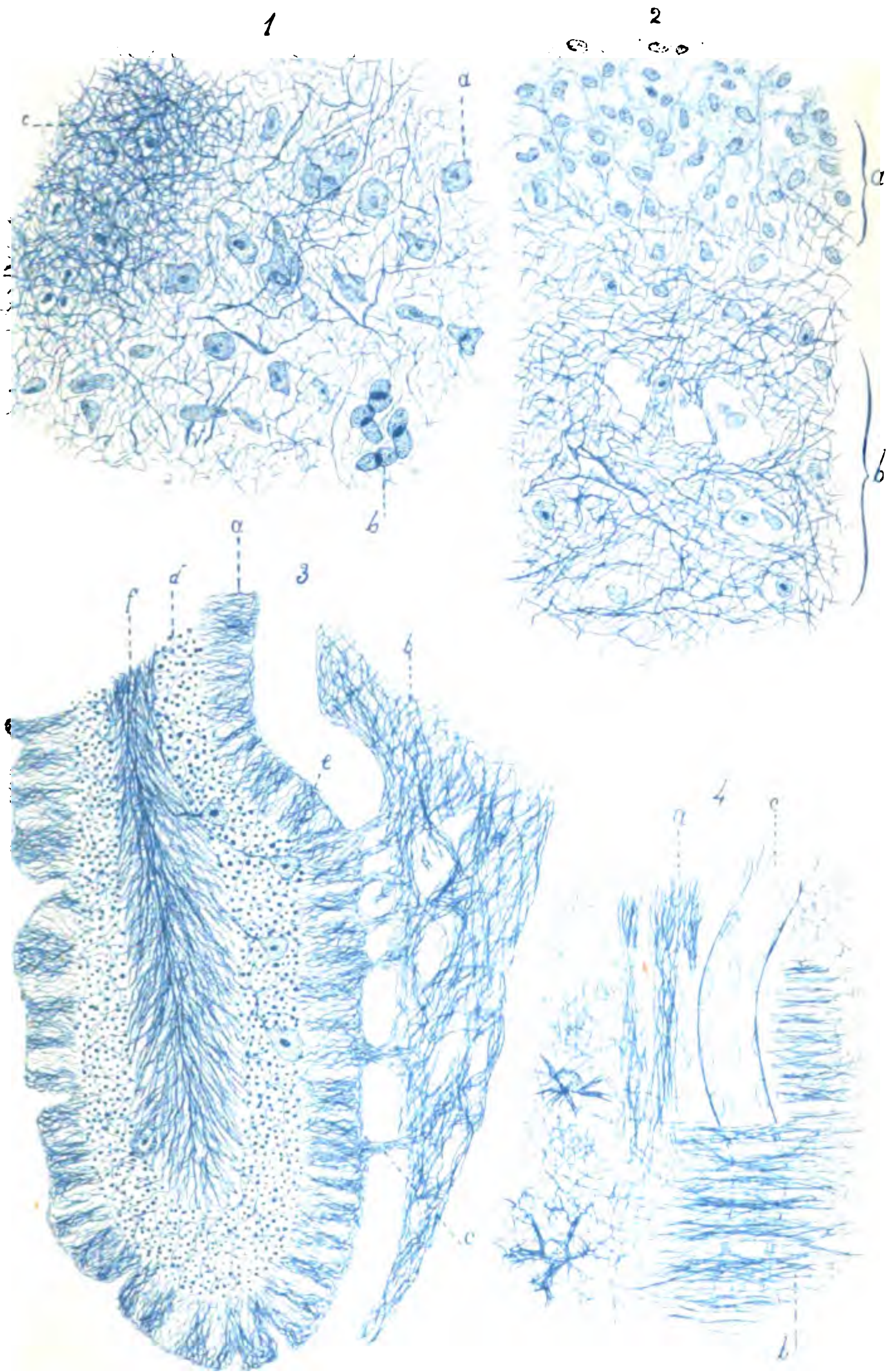




Genta inc. Stab. Prosperini, P.



Genta inc. Stab. Prosperini. Padova



Genta inc. Stab. Prosperini, Padova

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 8.

Laboratorio di Patologia generale della R. Università di Torino.
diretto dal Prof. G. Bizzozero.

SOPRA

UNA CISTI IMPIANTATA SULLA SALPINGE

CONTENENTE UOVA DI OXYURIS VERMICULARIS (*)

OSSERVAZIONE

DEL

Dott. **Giovanni MARRO**

L'autopsia di N. R. ricoverata nel nostro R. manicomio per frenosi paralitica e morta di marasma, a 34 anni, mi offre un reperto che credo degno di essere pubblicato.

L'interesse del caso riguarda le lesioni trovate nell'addome. In questo anzitutto si rilevano i reliquati di un'antica peritonite adesiva: aderenze dei visceri, delle anse intestinali, ecc. Nella cistifellea si riscontrano cinque grossi calcoli di colesterina e di pigmenti biliari. Messi allo scoperto gli organi genitali interni, sollevando la massa intestinale, si rileva a destra una cisti aderente a tutta la faccia superiore dell'ovaia ed a parte della tuba uterina; tale cisti, globosa, della grossezza di un arancio, ha parete sottile e contenuto liquido.

Notevolmente ridotto è lo spazio del Douglas per la presenza di briglie connettive tese a destra fra il retto e l'utero,

(*) Questo caso venne presentato con relativi preparati microscopici alla R. Accademia di Medicina di Torino nella Seduta del 22 marzo 1901.

il quale è situato sulla linea mediana in legger grado di retroversione; il retto è alquanto deviato a sinistra.

A sinistra, a cominciare dall'utero, l'ovidotto conserva il decorso normale solo per un tratto di circa tre cent.; viene poi stirato in alto, assumendo un decorso tortuoso, per aderenze connettive che lassamente l'avvincono alla rispettiva ovaia ed al retto; al retto pure da tessuto fibroso è legata l'ovaia.

A cinque cent. dal corpo uterino, alla parte superiore dell'ovidotto, al davanti e sopra l'ovaia, esternamente alla sua estremità esterna, in immediata vicinanza del *morsus diabuli*, sta impiantato con base piuttosto larga un tumoretto grosso poco più di un pisello, rotondeggiante, biancastro, consistente.

Alquanto al disopra ed all'interno, situato pure sull'ovidotto, se ne riscontra un altro grosso circa il doppio, molle, legato lassamente al retto da lacinie connettive.

Si asportano insieme il retto, l'utero, le due trombe falloppiane colle rispettive ovaia. Il pezzo anatomico, nella sua assoluta integrità, viene portato all'Istituto di Patologia generale e qui precisamente ne viene fatta un'accurata dissezione, nonchè la relativa indagine microscopica.

La forma ed il volume dell'utero, di cui l'orifizio vaginale del collo è a guisa di fenditura trasversale, dimostrano che la donna ha avuto gravidanze.

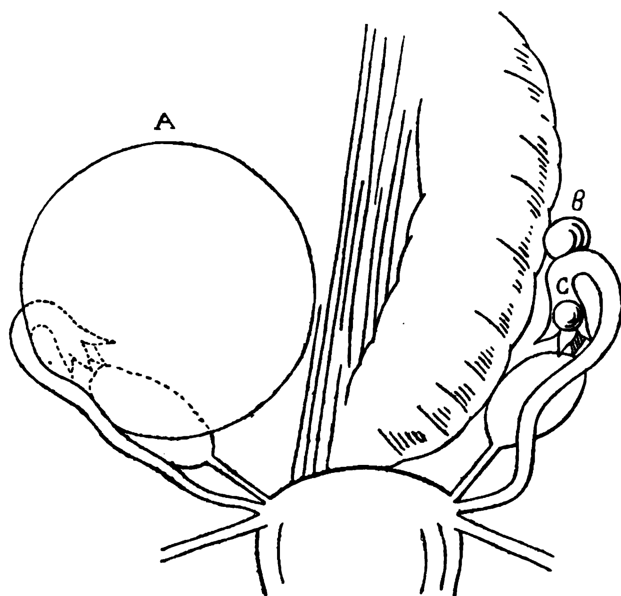
Aperta la grossa cisti di destra ne viene fuori un liquido giallo scuro, trasparente; la parete della cisti risulta microscopicamente costituita da tessuto connettivo fibroso, tappezzata all'interno da un unico strato di elementi pavimentosi con grande nucleo col nucleolo molto risplendente.

I due tumoretti di sinistra vengono incisi in sito.

Il più grosso ha un contenuto liquido, sieroso, chiaro, in cui si nota all'esame microscopico qualche cristallo di colesterina.

Il più piccolo che si rileva pure formare una specie di cisti, colla parete dello spessore di due millimetri, ha un contenuto granulare, poltiglioso, giallastro, che all'esame microscopico si rivela prevalentemente costituito da detriti granulo-grassi

e cristalli di colesterina. Furono fatti numerosi preparati, in tutti si ebbe un reperto che è appunto quello che per la sua rarità rende interessante il caso. Infatti nei preparati microscopici, in mezzo agli elementi suddescritti, trovai delle uova di *oxyuris vermicularis*, alcune col guscio rotto o variamente deformate, altre benissimo conservate, affatto identiche agli esemplari di uova di *oxyuris vermicularis* esistenti nell'Istituto e corrispondenti esattamente alla descrizione che ne dà il Bizzozero nella sua « Microscopia clinica » (5ª ediz., pag. 235), che integralmente qui trascrivo: « Le uova di *oxyuris vermicularis* sono lunghe 52-55 micromillimetri, larghe 27-30 micromillimetri, e sono asimmetriche, poichè, viste di fianco, hanno il contorno di un lato più curvo di quello dell'altro. Hanno membrana a doppio o triplo contorno, relativamente sottile, ed un contenuto grossolanamente granuloso ».



A - cisti ovarica;
B - cisti a contenuto sieroso;
C - cisti contenente uova di *oxyuris vermicularis*.

Come è noto, l'*oxyuris vermicularis*, nematelminta parassita dell'uomo, è dotato di speciale attività di emigrazione. Il Leuckart e poi il Grassi, avendo ingerito l'uno delle uova, l'altro delle femmine di *oxyuris* pregne d'uova, poterono già quindici giorni dopo constatare la presenza nelle loro feci di numerosi giovani oxyuridi e di femmine già mature. Le uova infatti di tali vermi pervenute nella bocca per mezzo degli alimenti o delle dita che ne sono imbrattate, vengono inghiottite; giunte nello stomaco, i succhi gastrici ne disciolgono l'involucro. Gli embrioni, resi liberi, si portano nelle porzioni alte del tenue e quivi aspettano d'aver raggiunto la maturità sessuale, raggiunta la quale passano nelle porzioni inferiore del tenue stesso, ove avviene l'accoppiamento.

In seguito buona parte dei maschi muore; le femmine fecondate invece migrano nel cieco e qui s'arrestano fino a che sia giunto il tempo di deporre le uova; percorrono allora tutto il colon e vengono ad accumularsi nel retto, nelle cui pieghe mucose depongono un'enorme quantità di uova, talvolta più di mille, secondo alcuni anche dodici mila; parte di queste viene eliminata colle feci con gran numero di femmine.

Secondo il Perroncito le uova rimaste nel retto si segmentano ben presto e si schiudono, gli embrioni risalgono poi alla parte alta del tenue per qui ricominciare il ciclo che sopra si è descritto.

Le femmine giunte nel retto sono pur sempre dotate di movimento; si ammette anzi che il prurito all'ano, caratteristico della presenza di questi vermi, sia causato dal titillamento della mucosa rettale in seguito ai loro movimenti, che sono favoriti dalla posizione orizzontale, dal riposo, dal caldo del letto; più vivaci poi sono i vermi al cominciare della primavera (Frank).

Le femmine hanno una grande tendenza a fuoriescire dal retto; si riscontrano sovente nelle lenzuola; depongono talvolta le uova nei contorni anali. Michelson riferisce un caso di eczema della piega genito-crurale, che egli ammette fosse dovuto a questo parassita per aver riscontrata la cute infil-

trata delle loro uova. Comune abbastanza è il reperto di *oxyuris* in vagina, dove causano prurito e talvolta anche leucorrea e ninfomania; nelle donne possono pure migrare nell'uretra. In alcuni rari casi si è constatato che dalla vagina e dall'uretra sono rispettivamente risaliti fin nella cavità dell'utero e della vescica. Secondo Benedetti e Küchenmeister tali vermi arrivati nell'utero vi possono vivere per qualche tempo. Nei casi di fistole retto-vescicali si possono riscontrare nell'orina. Più volte si sono veduti nel vomito.

Riferiscono alcuni autori che in una ragazza affetta da *oxyuris*, tutte le sere ne risalivano alcuni dall'intestino nel cavo orale.

L'*oxyuris vermicularis* si riscontra più frequentemente nei bambini che negli adulti, più nelle donne che negli uomini, soventi nei pazzi sucidi.

Ritornando al caso da me considerato, il fatto di trovarsi la cisti in questione sopra l'ovidotto può far nascere il dubbio che essa non fosse altro primitivamente che un'ectasia della tuba stessa; però per tale ipotesi non parlerebbe l'accurato esame istologico delle pareti, fatto dopo fissazione in liquido di Zenker. Nell'esame infatti di numerose sezioni mai io vidi fibre muscolari e tanto meno epitelio cilindrico, eventuali rappresentanti rispettivamente della tonaca muscolare e dell'epitelio vibratile della tuba uterina. La parete della cisti appare soltanto costituita da tessuto connettivo fibroso, contenente qua e là piccoli accumuli di elementi giovani, rotondi.

Non è facile il riconoscere il processo al quale la cisti deve la sua origine. Però lo strano contenuto di uova di *oxyuris* mi fa supporre che essa possa essere il risultato di una irritazione infiammatoria prodotta da un *oxyuris* femmina, che, dopo aver migrato nell'utero, attraverso alla tromba falloppiana si è portato nel punto in cui venne trovata la cisti. Quivi esso venne incapsulato da uno strato neoformato di tessuto connettivo e più tardi disaggregandosi lasciò come residuo le uova che conteneva, le quali protette dal loro guscio resistentissimo, poterono così conservarsi in mezzo a quegli

avanzi di essudati e cristalli di colesterina che costituiscono il contenuto della cisti.

A questo riguardo credo opportuno l'aggiungere che all'epoca della morte, la donna non era più affetta da *oxyuris*, poichè nell'esame di numerosi preparati del contenuto intestinale, della mucosa vaginale ed uterina, mai non rinvenni ossiuri o loro uova.

Per quanto mi consta, questo sarebbe finora l'unico caso registrato di peregrinazione dell'*oxyuris vermicularis* attraverso la tuba uterina; la quale non può fare meraviglia, conoscendo le tendenze migratorie delle femmine, massime nel tempo della deposizione delle uova.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXV. N. 9.

Istituto Patologico dell'Università di Berna,
diretto dal Prof. T. Langhans.

CONTRIBUTO ALLA NOZIONE ISTOLOGICA

DEGLI

ENDOTELIOMI DEI VASI SANGUIGNI

PER IL

Dott. **Giuseppe FRATTIN**

(Tav. VII)

Argomento di questo lavoro è la descrizione di due tumori della ghiandola tiroide, i quali, oltrechè per il fatto che nella letteratura trovansi descritti pochissimi di simili esemplari, acquistano di per se stessi, per alcune particolarità di struttura, una speciale importanza.

I CASO (1).

Signor R., di anni 51, da Zurigo. In epoche diverse ammalò di scarlattina, pneumonite, pleurite, influenza; negli ultimi tempi presentò sintomi di tubercolosi polmonare (bacilli nello sputo).

Il tumore fu osservato per la prima volta dal medico nel 1873, in occasione della leva militare, e il paziente venne perciò riformato.

Nell'agosto 1898 il tumore prese a crescere più rapidamente; il paziente entrò nella clinica il 27 ottobre dello stesso anno.

---

(1) Devo alla gentilezza del Prof. Kocher, dal quale entrambi i pazienti vennero operati, le notizie cliniche ad essi relative, per cui mi è grato esprimergli i miei ringraziamenti.

Nella parte anteriore del collo, a destra della linea mediana, esisteva la massa principale del tumore, della grossezza di una testa di feto; esso si prolungava a sinistra sotto forma di nodi, della grandezza di una ciliegia.

Operazione il 2 novembre.

Il tumore è interamente capsulato; i suoi diametri misurano rispettivamente 10,5-7-3,5 cm. La parte centrale è occupata da una cavità che misura rispettivamente 6-5-2 cm. di diametro; questa cavità è ripiena di sangue liquido. Le sue pareti sono molto frastagliate; il tessuto che la circonda apparisce irregolarmente spugnoso, e ricco di sangue. Nella parte periferica esistono molte piccole cavità, le quali contengono una sostanza grigio-rosea, di aspetto colloide.

Descrizione microscopica (1).

In alcune parti del tumore, specialmente alla periferia, esistono porzioni di ghiandola tiroide tuttora abbastanza bene conservate, dei cui alveoli, alcuni, assai grandi (fino a 0,3 millimetri di diametro), sono di forma rotonda od ovale, e ricchi di sostanza colloide; altri invece, più frequenti, si presentano allungati parallelamente al decorso delle fibre connettive, ristretti, più o meno deformati, evidentemente per la compressione esercitata dall'aumentato connettivo interstiziale, e dallo sviluppo del tumore nelle parti centrali. In alcune di queste zone si possono ancora riconoscere i lobuli ghiandolari, separati tra loro da tramezzi connettivi, per lo più alquanto ispessiti. Questi lobuli appaiono anche in totalità compressi, e allungati parallelamente alla capsula che circonda tutto il tumore, così che la larghezza di un lobulo è talora occupata da un solo alveolo.

Queste porzioni sono per lo più nettamente delimitate dal tumore propriamente detto per mezzo di un connettivo compatto.

---

(1) I pezzi furono fissati in alcool ed inclusi in celloidina. Le sezioni furono colorate abitualmente con emateina alluminata (Haemalaun) ed eosina.

Ci sono, invece, altre parti, nelle quali il tessuto ghiandolare non presenta limiti netti col tumore. Lo stroma connettivo è povero di cellule e limita alveoli epiteliali, ad elementi di aspetto molto variabile, generalmente a scarso protoplasma granuloso, con nucleo ben colorabile, perchè ricco in cromatina, e nucleolo con affinità per l'emateina.

La disposizione di queste cellule epiteliali nei singoli acini non è però sempre regolare. Esse sono generalmente distaccate dalla parete dell'alveolo: talora conservano la loro disposizione circolare, e sogliono appalesarsi allora nella loro forma normale di cellule cubiche; talvolta invece, ed è il caso più frequente, si trovano confusamente ammucchiate nei singoli alveoli, ed allora anche la loro forma primitiva è alterata; i loro contorni si fanno irregolari, e il lume va perduto. In tal caso anche i nuclei, benchè in grado minore, sono alquanto deformati.

Qui, come, del resto, in tutto il tumore, sono frequenti le emorragie; il tessuto ne è occupato in diversa estensione. Abbondano qua e là granuli giallo-dorati o giallo-bruni di pigmento ematico, spesso inglobati nel protoplasma dei leucociti, o anche di altre cellule.

Nei tramezzi connettivi decorrono, come di norma, numerosi capillari; ma tra essi alcuni si fanno rimarcare per essere considerevolmente dilatati, e specialmente per la grossezza delle cellule endoteliali che ne limitano il lume, per lo più alquanto superiore alla norma (v. fig. 1). Queste cellule però conservano la loro forma normale; ciascuna contiene un nucleo, che nel taglio apparisce schiacciato, nel quale si può talora scorgere un nucleolo (più raramente due o tre); ci si può anche convincere, almeno negli elementi più grandi, e dove il taglio sia abbastanza sottile, che questi nucleoli, a differenza dei nucleoli delle cellule ghiandolari, si colorano coll'eosina.

Da queste zone testè descritte, si passa poi, in alcuni punti molto gradatamente, a zone di aspetto fondamentalmente diverso, ma che certamente non rappresentano che uno sviluppo

maggiore dello stesso processo. Il connettivo va progressivamente aumentando fino a raggiungere uno sviluppo molto cospicuo; gli alveoli ghiandolari, per contro, impiccioliti, deformati, atrofici, si rendono sempre più scarsi, e così si arriva alle figure più caratteristiche del tumore.

Trattasi di lumi vasali, quasi senza eccezione, ripieni di sangue, di calibro straordinariamente vario, limitati da uno strato continuo di cellule endoteliali, addossate direttamente al connettivo dello stroma; non possono quindi essere altrimenti considerati che come capillari, certamente non normali. Essi si diffondono in tutte le direzioni, variamente ramificandosi e confluendo tra loro, così che in alcuni punti il tessuto viene sostituito da grandi lacune, rivestite di endotelio, contenenti sangue, nelle quali assai spesso è possibile, almeno perifericamente, osservare delle sezioni di fasci connettivi, che si presentano a guisa di blocchi isolati, rivestiti essi pure da uno strato di grosse cellule endoteliali. Alcuni di questi grandi spazi sono circondati da uno spesso strato di tessuto connettivo fibroso, nel quale mancano affatto le fibre elastiche (come è dimostrato da preparati allestiti col metodo Weigert) e le fibro-cellule muscolari, e che non presenta alcun carattere che possa far pensare ad una vera e propria parete vasale.

Le cellule che costituiscono questi endoteli presentano, dal punto di vista morfologico, rilevanti, ma graduali differenze. Alcune, già precedentemente descritte, conservano la forma abbastanza simile a quella dei normali endoteli, presentandosi soltanto un po' più tumide. In altre l'ingrossamento appare assai maggiore, specialmente nella parte che contiene il nucleo, che sporge nel lume vasale (v. fig. 2-3). Esistono inoltre grossi elementi, di forma rotondeggiante, ma irregolare, a contorni non sempre ben definiti, il cui protoplasma è costituito di una massa omogenea, diffusamente colorata dall'eosina. Il nucleo grande, globoso, contiene uno o, più raramente, due o tre grossi nucleoli, che si colorano coll'eosina. In alcuni altri, poi, il protoplasma presenta grandi e numerosi vacuoli, in modo da assumere aspetto spiccatamente reticolare;

in queste cellule i nuclei presentano di frequente contorno irregolare per dentellature che dànno loro aspetti molto bizzarri. In alcuni nuclei l'emateina colora esclusivamente dei grossi granuli, i quali talora si trovano accumulati alla periferia, lasciando l'interno del nucleo molto scolorito (ipercromatosi della parete). In altri finalmente si trovano disseminati dei corpuscoli tinti dall'eosina, i quali sono probabilmente frammenti nucleolari.

Questa distinzione tra le varie forme di cellule mi è suggerita da opportunità della descrizione; ma al microscopio si possono seguire tutti i passaggi graduali dagli endoteli normali agli elementi più alterati. Perciò, e per la loro proprietà comune di rivestire le pareti di spazi contenenti sangue, esse devono tutte essere considerate come cellule endoteliali, benchè in diversi stadi del loro sviluppo in rapporto al tumore.

Specialmente quegli endoteli che, pur conservando la loro forma appiattita, appariscono già notevolmente ingrossati, pare siano dotati di spiccata attività vasoformativa. Ecco come, secondo le mie osservazioni, avviene questa formazione di nuovi capillari.

In un punto del rivestimento endoteliale di uno dei lumi vasali sopra descritti, le cellule proliferano verso l'esterno, in modo da formare dei cordoni che si insinuano a guisa di cuneo nel tessuto circostante. Questi cordoni, che terminano evidentemente a punta, presentano ben presto una canalizzazione, che parte dal punto di origine, in modo che i loro elementi vengono a limitare nuove cavità, comunicanti coi vasi di origine, e che subito vengono riempite di sangue.

Gli endoteli più tumefatti invadono essi pure talora il tessuto, ma in un modo diverso e molto più irregolare. Appaiono per lo più come semplici cordoni, che si avanzano nel tessuto, giacchè; essendo i singoli elementi così grandi, in proporzione del nuovo canale che dovrebbe formarsi, essi lo occupano già tutto, sicchè questi nuovi tubi contengono piuttosto raramente del sangue. Se noi immaginiamo di tagliare alcuni di questi tubi in senso trasversale, avremo necessariamente delle figure

alveolari, contenenti in vario numero, di solito 3-4, elementi; tali figure infatti abbondano nei miei preparati (v. fig. 3 *a*). Qualche volta questi spazi tubulari contenenti grosse cellule sono rivestiti da altri elementi, più appiattiti; in tal caso essi devono considerarsi come spazi preformati, accidentalmente invasi dai grossi elementi.

Questi elementi, infatti, hanno una grande tendenza ad invadere il lume degli spazi sanguigni. Essi costituiscono l'ultimo stadio delle modificazioni di forma cui soggiacciono gli endoteli; a questo punto si staccano dalle pareti, dove vengono sostituiti da altre cellule, e rimangono liberi negli spazi, in vario numero, isolati, o diversamente raggruppati.

Devo aggiungere alcune osservazioni per ciò che riguarda il tessuto connettivo. Alcuni campi microscopici sono occupati quasi esclusivamente da questo tessuto, molto povero di elementi cellulari, talora finemente fibrillare, spesso quasi ialino, il quale contiene qualche raro alveolo di tiroide per lo più atrofico. In queste zone è possibile di osservare qualche capillare, dall'aspetto simile al normale; talvolta però anche questi capillari, sempre, del resto, assai scarsi, appaiono dilatati, e alcune delle loro cellule endoteliali alquanto ingrossate. Altrove, invece, il connettivo è del tutto compatto e uniforme, non contiene nè alveoli ghiandolari, nè capillari di sorta, e tuttavia, qua e là, ai limiti di queste zone, si vedono alcuni capillari, rivestiti di cellule ingrossate, che vi penetrano; questi capillari sono in continuazione colle figure proprie del tumore sopra descritte.

I vasi di maggior calibro che attraversano il tumore sogliono presentare alcune alterazioni, le più comuni delle quali consistono in un aumento del connettivo delle pareti, che dà luogo ad un ispessimento dell'avventizia e dell'intima. Spesso il lume vasale presenta forma variamente irregolare per l'azione del tessuto connettivo circostante. In questi grossi vasi però, non si osserva alcuna anomalia nell'endotelio.

Ma, oltre a ciò, potei osservare nei vasi altre alterazioni, di ben maggiore importanza per la cognizione del modo di sviluppo del tumore.

Osservando un preparato colorato col metodo di Weigert per le fibre elastiche e col paracarmino, onde studiarvi appunto più agevolmente la distribuzione dei vasi e lo stato delle loro pareti, mi accadde di vedere la sezione di un vaso, isolata in mezzo ad uno dei grandi spazi descritti. La sezione del lume, di forma allungata per l'afflosciamento delle pareti, misura mm. 0,5 di lunghezza, per una larghezza media di mm. 0,05-0,07; nel lume si notano alcuni globuli rossi. Le fibre elastiche poco abbondanti e l'assenza di fibro-cellule muscolari dimostrano che si tratta di una vena. Le fibre elastiche appariscono piuttosto come sezioni di lamelle, poichè non si vede alcuna sezione di fibra in taglio trasversale. Esse sono più abbondanti nel lato del vaso che è rivolto verso il centro dello spazio. Ivi sono stratificate in numero di 6-8; tra l'una e l'altra si trova del tessuto connettivo, povero di elementi cellulari. Le pareti si dimostrano nel complesso modicamente ispessite.

Osservai adunque dapprima che tutta la circonferenza esterna della parete vasale era rivestita da uno strato di cellule endoteliali ingrossate, come gli elementi proprii del tumore più sopra descritti. Nello spessore delle pareti, insinuantesi tra le lamelle elastiche, si scorgono pure di queste cellule, talora apparentemente isolate, talora circoscriventi strette fessure e piccoli spazi contenenti spesso del sangue. Poche di queste cellule, infine, aderiscono all'intima stessa della vena, la quale, in buona parte, invece, è rivestita da endoteli di aspetto normale.

Ho eseguito allora qualche altra sezione del medesimo pezzo, trattandola coi comuni metodi di colorazione. Ottenni così delle immagini concordanti affatto con quelle descritte, ma assai più dimostrative (vedi fig. 4).

Dalla periferia esterna del vaso si vedono farsi strada nella parete numerosi capillari atipici simili a quelli che si osservano nella massa del tumore. Essi prendono origine dall'endotelio che riveste, come ho detto, la superficie esterna della parete; in qualche sezione, in cui la vena è a contatto con un punto della parete del grande spazio che la circonda,

questi capillari sono in continuazione cogli endoteli, che si trovano in lussureggiante proliferazione nel tessuto circostante. Alla periferia del vaso la proliferazione è abbondantissima; anche qui si formano degli spazi irregolari, sempre rivestiti da endotelio tumefatto, e contenenti sangue, e, talora, in discreto numero, grandi elementi liberi. In questo modo avviene che porzioni di parete vengano separate per la penetrazione dei canali neoformati, come abbiamo veduto avvenire dei fasci connettivi nella formazione dei grandi spazi. Quanto più si procede verso l'interno, i capillari avanzano in modo meno tumultuoso, direi quasi più regolarmente. La spessa compagine della parete vasale, e specialmente le fibre elastiche, costituiscono, evidentemente, un ostacolo al loro progresso; essi si fanno strada tra fibra e fibra, quindi, per lo più, si avanzano verso il lume, non già in linea retta, ma descrivendo delle curve a spirale.

Finalmente, in qualche preparato si vedono alcuni di questi capillari confluire nel lume della vena; così anche la superficie interna della parete viene ad acquistare una forma frastagliata.

Il significato di queste figure è da ritenersi identico a quello dei blocchi di connettivo che si trovano spesso isolati negli spazi sanguigni, formati dalla confluenza dei capillari neoformati, nel modo descritto; tali alterazioni della parete vasale sono dovute a penetrazione dall'esterno di questi capillari, mentre l'endotelio della vena in questione si comporta affatto passivamente.

Il ciclo di sviluppo di questo tumore sarebbe adunque il seguente:

Gli endoteli di alcuni capillari entrano in proliferazione; contemporaneamente la forma degli elementi si altera, nel senso che essi appariscono già alquanto ingrossati. Queste modificazioni, che avvengono nelle cellule endoteliali, si ripercuoterebbero come un'irritazione sul connettivo, il quale entrerebbe a sua volta in proliferazione. Perciò, come primo

fatto, il lume dei capillari viene ad essere dilatato; in seguito l'accrescimento del connettivo si estende, sicchè gli alveoli ghiandolari vengono deformati, e, in massima parte, distrutti. La moltiplicazione degli endoteli intanto si rende più attiva; il primitivo fenomeno della dilatazione dei capillari preesistenti si risolve in una neoformazione di capillari, e giungiamo così alle più caratteristiche figure del tumore, colla formazione dei grandi spazi descritti.

Mi sembra probabile che le zone connettive, dalle quali alcuni di questi spazi sono circondati, si vengano formando quando la proliferazione degli endoteli, per la quale essi ebbero origine, accenna ad affievolire; in ogni modo questo strato di tessuto fibroso non ha, nè potrebbe avere altra importanza che di un fatto secondario. Dalla formazione di questi spazi e dalla loro fusione trasse origine la grande cavità cistica centrale, come appariva anche dall'esame macroscopico del pezzo.

Però, se lo sviluppo del tumore è chiaro e ben dimostrato per quanto riguarda la moltiplicazione e le modificazioni di forma degli elementi endoteliali, può non sembrare così evidente l'origine dell'accrescimento del connettivo. Poichè noi ci troviamo qui di fronte ad un connettivo fibroso, quasi omogeneamente costituito, e non è possibile dimostrare delle aree di tessuto tuttora giovane, di nuova formazione.

Tuttavia, dall'esame comparativo delle figure descritte, ed anche dalla storia dell'accrescimento del tumore, derivano delle importanti considerazioni.

La omogeneità di questo connettivo dipende probabilmente dal fatto della lenta crescenza del tumore nei primi stadi del suo sviluppo. Parmi giustificato il pensare che allora, mentre da alcuni punti prendeva origine la proliferazione degli endoteli, il tessuto connettivo interstiziale, entrato perciò esso pure in lenta, ma continua crescenza, si sia diffuso all'intorno, invadendo il tessuto ghiandolare tuttora sano, atrofizzando e distruggendo gli alveoli, obliterando e distruggendo quindi anche i capillari normali che ivi esistevano. Quando

la moltiplicazione degli elementi endoteliali, dapprima lentissima, esplose in diversi punti colla massima attività, essa trovò, naturalmente, in questo connettivo il suo campo di sviluppo. Dove non si era ancora diffusa l'invasione del connettivo, ivi troviamo, pur tra le immagini degli stadi più avanzati del tumore, la persistenza di alveoli ghiandolari, e talora anche, benchè più raramente, di capillari normali, o dimostranti le figure più giovani della neoplasia.

Quindi io credo che l'accrescimento del tumore sia da riferirsi a due fattori, e cioè: alla moltiplicazione degli endoteli dei capillari, iniziatasi in diversi punti, ed anche, come appare, in epoche diverse, la quale costituisce il vero processo primitivo; e, secondariamente, alla proliferazione del tessuto connettivo che ha progressivamente invaso il parenchima dell'organo.

Il presente tumore, quindi, è da ritenersi un *endotelioma*, originatosi dagli elementi endoteliali dei capillari sanguigni. E poichè nella loro anomala proliferazione si arriva alla formazione di cavità cistiche, si può qualificarlo un *Endotelioma sanguigno capillare cistico*.

Limacher (1), in un tumore della ghiandola tiroide, molto simile, come apparisce dalla sua descrizione e dalle figure, a questo, pur ammettendo che gli endoteli, sotto forma di nuovi capillari, penetrino tra i fasci del connettivo, è di avviso che il punto di partenza della neoformazione sia l'endotelio delle vene. L'A. allude evidentemente a quegli spazi, spesso circondati da una zona di connettivo, che io pure ho osservato nel presente tumore, e al cui riguardo ho dimostrato, specialmente per mezzo della colorazione col metodo di Weigert, che non si tratta affatto di vere vene, ma di spazi formatisi secondariamente per il moltiplicarsi ed il confluire dei nuovi capillari.

Limacher inoltre descrive dei gruppi di grosse cellule, simili ai grandi elementi da me pure descritti, che, per i loro

(1) Limacher, *Virchow's Archiv*, Bd. 151, Suppl. 1898.

rapporti col connettivo, impartono al tumore una struttura alveolare; ma non si pronuncia intorno al significato di queste apparenze.

Come risulta dalla precedente descrizione, io ho potuto dimostrare tra queste, da me pure osservate, e le altre immagini del tumore delle figure di passaggio che ne stabiliscono l'identità di origine.

Borrmann (1), combattendo l'ipotesi di Limacher, vorrebbe spiegare diversamente lo sviluppo del tumore. Egli, seguendo il concetto di Ribbert sulla crescenza delle cisti, suppone che il connettivo che circonda i capillari sia cresciuto uniformemente, in modo da cagionare una dilatazione del loro lume; gli elementi endoteliali si sarebbero moltiplicati secondariamente, per rivestire la maggiore superficie così risultante. Inoltre il connettivo, sempre più rigogliosamente sviluppandosi, sarebbe penetrato, in forma di papille, nel lume di alcuni capillari enormemente dilatati, presentando, appunto per la sua tumultuosa crescenza, numerose fessure; queste papille avrebbero, per così dire, invaginato verso il lume la parete endoteliale, la quale, per la moltiplicazione degli elementi, si sarebbe estesa in modo da rivestire tutte le suddette fessure. Gli endoteli quindi, secondo questa ipotesi, si comporterebbero in modo quasi passivo.

Mi allontanerei dal mio argomento se prendessi a discutere il principio di Ribbert; soltanto, l'ipotesi di Borrmann circa il modo di svilupparsi del tumore in discorso non mi pare ammissibile. Non si saprebbe infatti rendersi ragione della crescenza spontanea, ed in modo così bizzarro, di un tessuto connettivo che non presenta in sè alcuna particolarità patologica, nè alcun elemento atipico. Ed inoltre, se questo connettivo si comportasse realmente, di fronte agli endoteli, come vorrebbe il Borrmann, esso dovrebbe presentare le immagini proprie di un'attività formativa, che dovrebbe essere di altissimo grado, tenuto conto della rapidità di moltiplica-

---

(1) Borrmann, *Virchow's Archiv*, Bd. 157, 1899.

zione che dimostrano gli elementi endoteliali; e nemmeno si spiegherebbe l'abbondanza degli elementi neoformati, i quali in più punti del tumore riempiono i lumi vasali. Finalmente, secondo le vedute del Borrmann, il progresso dello sviluppo dovrebbe tendere a convertire il tumore in una massa solida, mentre, al contrario, abbiamo la formazione degli spazi sanguigni e, per la loro confluenza, della grande cavità cistica centrale.

Langhans (1) ha descritto un tumore della milza, che presenta una struttura affatto simile, ed è citato anche da Limacher e da Borrmann; io ritengo quindi che anche questo tumore sia da interpretare allo stesso modo circa il suo sviluppo.

II CASO.

Signora De L., da . . . . ., regione di Francia, dove il gozzo è molto raro.

Nessun gozzo nei parenti.

Il tumore, sviluppatosi specialmente a destra, dura da circa trent'anni; in questo frattempo la sua crescenza fu sempre lenta.

Nel gennaio 1900, subito dopo un raffreddamento, come dice la paziente, il tumore prese a crescere rapidamente, e divenne alquanto più duro; a ciò si accompagnarono presto fenomeni generali: dimagramento, senso di debolezza, inappetenza. Nella regione tiroide si osserva un tumore della grossezza di un pugno, sporgente specialmente verso destra, non aderente al muscolo, nè alla pelle.

Operazione il 1° marzo 1900.

Il tumore, capsulato, misura 7-7 $^1/_2$ cent. di diametro; lo spessore della capsula è di circa mezzo cent. Alla superficie interna della capsula aderisce un tessuto, di spessore variabile, infiltrato fortemente di sangue, dal quale si possono staccare delle grandi pseudomembrane spesse fino 1-2 mm., rossastre, ben trasparenti. La parte interna del tumore è costituita da una cavità cistica, in cui si trovano alcuni blocchi di sostanza colloide, e circa 50 cmc. di sangue liquido.

(1) Langhans, *Virchow's Archiv*, Bd. 75, 1879.

Descrizione microscopica.

Anche in questo tumore esistono zone, in cui la struttura della ghiandola tiroide è conservata, per quanto in grado diverso. Alcune di queste zone si possono ritenere come ancora estranee al processo neoplastico; le loro sezioni sono delimitate da uno strato, per lo più assai grosso, di tessuto connettivo fibroso.

La struttura della tiroide ci si presenta in qualche punto perfettamente normale; gli acini, di forma rotondeggiante, regolare, sono rivestiti da uno strato di cellule cubiche, e contengono sostanza colloide; ma spesso il connettivo interstiziale è molto abbondante, e allora queste figure vengono necessariamente deformate. Sono rimarchevoli, specialmente in queste zone, delle vastissime, imponenti emorragie; talora il sangue, riempiendo parecchi alveoli vicini, di cui ricopre, nascondendoli, i limiti interni, fa nascere l'illusione che si tratti di spazi sanguigni, limitati da cellule ghiandolari. Abbondano i granuli giallo-dorati o giallo-rossicci di pigmento ematico, inglobati nei protoplasma delle cellule, o liberi nel tessuto, spesso raggruppati in cumuli.

Devo passare ora alla descrizione di altre zone, dove la struttura ghiandolare è pure conservata, le quali si continuano direttamente col tumore propriamente detto. In queste gli alveoli ghiandolari sono sostenuti da uno stroma connettivo, abbastanza ricco di cellule, le cui trabecole hanno uno spessore assai variabile.

Le cellule contenute negli alveoli sono, per lo più, bene conservate; i loro nuclei ed il loro protoplasma si colorano normalmente; la loro forma varia col variare della forma dei singoli alveoli, e quindi dei rapporti in cui esse si trovano colle loro pareti.

Alcuni alveoli sono tondeggianti od ovali, ma spesso il loro contorno viene reso irregolare per l'azione del connettivo che li circonda. Molti si presentano sotto forma di veri tubuli,

disposti parallelamente, stipati tra loro, separati per lo più da sottili tramezzi. Come si può desumere nei singoli punti dai loro rapporti coi grossi setti connettivi, ai quali si addossano, questa forma deriva dalla compressione esercitata per lo sviluppo del tumore, nonchè da uno stiramento dei tramezzi interalveolari, prodotto dall'allontanarsi dei loro punti di attacco, a motivo della distensione che lo sviluppo del tumore provoca nei grossi tramezzi di connettivo che sporgono tra le singole aree da esse occupate.

In grembo a questo tessuto, specialmente procedendo coll'osservazione verso le parti centrali — benchè le figure che sto per descrivere si spingano in parecchi punti fino alla capsula — si vedono comparire dei gruppi di cellule, i quali, già a piccolo ingrandimento, si palesano per una intensa e diffusa colorazione rosea. A forte ingrandimento le singole cellule lasciano riconoscere i medesimi caratteri dei grossi elementi già descritti nel primo tumore. Questi gruppi di cellule presentano notevoli varietà di forma, in parte dipendenti certamente dalla direzione in cui furono colpiti dal taglio; alcuni raffigurano dei veri mucchi irregolari; altri appariscono come cordoni cellulari, di vario spessore, spesso intrecciantisi a vicenda, sostenuti da fasci di tessuto connettivo, tuttora comprendenti nelle loro maglie alveoli ghiandolari.

Se si fa scorrere nelle varie direzioni il preparato, si vede che alcuni di questi mucchi e di questi cordoni cellulari si continuano in un nuovo sistema d'immagini.

Il tessuto, quale ci si presentava nelle precedenti figure, è intersecato da un grande numero di questi cordoni cellulari, nei quali però si osservano delle particolarità molto importanti circa la loro costituzione. Molti di essi non sono così omogenei; spesso il cordone delle grosse cellule è limitato da un rivestimento di elementi alquanto diversi, di forma appiattita, simili alle cellule endoteliali normali, ma ingrossati, specialmente in corrispondenza del nucleo, tali insomma da potersi identificare con quelli che abbiamo osservato nel primo

tumore. Inoltre, non sempre, nemmeno apparentemente, si tratta di cordoni compatti, ma parte dello spazio, esistente fra i limiti costituiti da un continuo rivestimento di cellule, è occupato da sangue in varia quantità. Insomma si tratta anche in questo caso di veri canali, perfettamente analoghi a quelli del primo tumore, cioè di capillari neoformati per la proliferazione degli endoteli dei capillari preesistenti.

Il calibro di questi capillari è assai variabile. Il loro rivestimento endoteliale, come già apparisce da quanto sono venuto fin qui esponendo, non consta sempre di cellule della medesima forma, o, meglio, del medesimo stadio; esistono tutti i gradi, dalle cellule che si confondono colle normali, fino ai grossi elementi rotondeggianti.

Questi capillari, aumentando sempre di numero e anastomizzandosi tra loro, riescono infine a formare dei lumi vasali più ampi, dei grandi spazi, rivestiti di cellule endoteliali nelle loro diverse forme; prevalentemente però da cellule molto ingrossate. Fondamentalmente il rivestimento è costituito di un solo strato di elementi; ma frequentemente da questo strato si protendono nel lume dei grandi cumuli irregolari di grosse cellule, a guisa di grappoli, derivanti dalla proliferazione e rispettivamente dalla trasformazione degli elementi che costituiscono il rivestimento. Queste cellule inoltre, in grande quantità si osservano libere, isolate, o diversamente raggruppate, nello spazio neoformato, unitamente ad una certa quantità di sangue.

In questi spazi esistono inoltre, affatto distaccate dal circostante tessuto, sezioni di fasci connettivi, a guisa di blocchi isolati, e sezioni di vasi sanguigni; intorno a questi vasi ed a queste porzioni di tessuto si stratificano e si accumulano gli elementi, i quali invadono pure il tessuto e le pareti dei vasi da essi circondati. Si tratta spesso di piccoli vasi, isolati in ispazi assai vasti, i quali spazi contengono numerosi elementi del tumore, e si continuano in ogni direzione colla rete dei capillari descritti. A questi piccoli vasi non si può quindi attribuire nessuna importanza nella formazione delle

immagini che li circondano; ma si deve ritenere che essi si comportino passivamente (1).

Come tosto apparisce, queste figure nel loro complesso sono molto simili a quelle osservate nel primo tumore; e quindi anche in questo caso ci troviamo di fronte ad un *Endotelioma sanguigno capillare cistico.*

Tuttavia, se scendiamo a studiarne gli intimi particolari, vi scorgiamo delle notevoli differenze.

Le immagini del secondo tumore differiscono da quelle del primo, oltrechè pel maggior numero di elementi che le occupano, anche per l'apparenza più frastagliata, se così mi è lecito di esprimermi, dei canali e degli spazi neoformati. Le grandi lacune, risultanti dal confluire di questi canali, non sono circondate da quella parete connettiva, che conferisce una certa parvenza di regolarità ad alcuni degli spazi analoghi del primo tumore; sicchè i loro contorni non appaiono mai ben distinti dal tessuto circostante, dal quale non sono delimitati se non per l'endotelio che li riveste.

È inoltre da notare che in questo tumore, a differenza dell'altro, gli alveoli ghiandolari si trovano quasi dappertutto conservati, benchè presentino le più varie irregolarità di forma. Soltanto di rado s'incontrano delle masse connettive in cui gli alveoli mancano o sono in sommo grado atrofizzati; in questi luoghi anche la neoformazione degli endoteli suole avvicinarsi al tipo descritto nelle forme intermedie del primo tumore.

Nel lume di alcune vene ho potuto osservare degli elementi, riconoscibili senza dubbio come appartenenti alle grosse cellule proprie del tumore. Nè soltanto ho veduto di queste immagini nelle zone occupate dal tumore, o che direttamente si continuano in esso, ma talora anche in alcuni punti, dove le parvenze del tessuto, la loro distanza dai focolai dello svi-

---

(1) Alcuni di questi preparati furono colorati col metodo di Weigert, per la dimostrazione delle fibre elastiche nelle pareti dei vasi; per la colorazione di contrasto dei nuclei ho adoperato il paracarmino.

luppo del tumore, e la mancanza di ogni figura ad esso relativa, lo avrebbero meno lasciato sospettare.

Queste cellule sono per lo più in piccolo numero, e appariscono libere nel lume vasale; si deve ammettere che esse siano penetrate in circolo, o per mezzo dei capillari, o, forse più facilmente, direttamente attraverso le pareti dei vasi, nel modo già descritto.

Questo tumore presenta molta somiglianza col primo dei due tumori descritti da Limacher (1). Il punto di partenza, anche conforme all'opinione di Limacher relativamente nel suo caso, è sempre dato dagli elementi endoteliali dei capillari. Questi elementi entrano in proliferazione, i capillari si dilatano; poi si formano i nuovi capillari ed i grandi spazi sanguigni. Intanto i singoli elementi si trasformano nel modo già descritto, e si moltiplicano così attivamente da invadere ben presto il lume degli spazi da essi rivestiti.

Già nel corso della descrizione ho detto delle differenze di struttura che esistono in questo tumore rispetto al primo; differenze che si riassumono, in generale, in una più attiva proliferazione cellulare, nella maggiore persistenza degli alveoli ghiandolari, e nello sviluppo, relativamente, scarso del tessuto connettivo.

È da ritenersi con tutta probabilità che nel lungo periodo in cui il tumore crebbe lentamente, o rimase stazionario, la neoformazione fosse circoscritta in que' punti, in cui vedemmo le immagini più somiglianti a quelle del primo tumore. Solo più tardi, quando cioè la crescenza divenne subitamente rapida, si sarebbe acceso il processo neoplastico anche nelle zone dapprima immuni, che corrisponderebbero quindi a quelle in cui si osserva la più rigogliosa moltiplicazione degli elementi endoteliali. Ciò apparirebbe confermato dal fatto che qui il connettivo di sostegno, scarso in rapporto allo sviluppo degli endoteli, non si presenta più come un tessuto uniforme

---

(1) Limacher, *Virchow's Archiv*, Bd. 151, Suppl., 1898.

e compatto, ma piuttosto, data la sua ricchezza di elementi, come un tessuto giovane e in via di accrescimento.

Limacher (1) riassume, con criteri critici, le descrizioni, esistenti nella letteratura, di alcuni tumori, più o meno analoghi ai tumori in discorso. Conclude che i soli tra questi tumori, pei quali si possa ritenere dimostrata la derivazione dall'endotelio dei vasi sanguigni sono quelli di Maurer (2) e Steudener (3); egli inclina però ad annoverare anche il caso di Nauwerck (4).

Contemporaneamente al lavoro di Limacher, Borrmann (5) ha descritto un tumore dello scroto, e, più tardi (6), egli ha pubblicato pure una più particolareggiata descrizione di un tumore del testicolo, già prima, con intendimenti piuttosto clinici, descritto da Most (7).

Entrambi questi tumori prendono sicuramente origine dagli endoteli dei capillari sanguigni; parmi quindi che giustamente il Borrmann li designi, tra gli endoteliomi dei vasi sanguigni, come Endoteliomi capillari (*Capillar-Endotheliome*). Il caso di Nauwerck, il quale presenta realmente una struttura affatto speciale, non è accettato dal Borrmann, come appartenente a questa specie di tumori. Questo caso rimane assai dubbio nella sua interpretazione.

Il Borrmann si accorda quindi col Limacher nel ritenere come sicuri i casi di Maurer e di Steudener. Borrmann però, nella sua classificazione (8), considera questi due tumori come Endoteliomi dei vasi sanguigni propriamente detti (*Haemangio Endotheliome*), volendo con ciò significare che la proliferazione degli elementi endoteliali siasi iniziata, non già dai capillari, ma dagli endoteli di vasi san-

---

(1) Limacher, *Virchow's Archiv*, Bd. 151, Suppl., 1898.
(2) M. Maurer, Inaugural Dissertation, Halle, 1883.
(3) Steudener, *Virchow's Archiv*, Bd. 42, 1868.
(4) Nauwerck, » » Bd. 11, 1888.
(5) Borrmann, » » Bd. 151, 1898.
(6) Borrmann, » » Bd. 157, 1899.
(7) Most, » » Bd. 154, 1898.
(8) Borrmann, » » Bd. 157, 1899.

gnigni provvisti di parete propria, e si sia avanzata verso il lume di questi, senza formazione diretta di nuovi capillari, o, comunque, di nuovi vasi.

A me però sembra che, se ciò può adattarsi al caso di Maurer, non sia con altrettanta sicurezza da riferirsi al caso di Steudener, nel quale è dimostrata la provenienza delle immagini costituenti essenzialmente il tumore dall'endotelio dei capillari preesistenti, e dove la formazione di nuovi vasi non si può negare.

Godo nell'esprimere al prof. Langhans la mia più viva riconoscenza per l'assistenza di consiglio e di aiuti di cui Egli mi fu prodigo durante le mie ricerche.

Berna, Ottobre 1900.

Spiegazione delle Figure.

1° Tumore.

Fig. 1. — Alcuni capillari dilatati, con cellule endoteliali alquanto ingrossate: primo stadio della neoformazione. — Ing. 370 (Koristka, obb. 8, oc. 4 compens.).

Fig. 2. — Confluenza di alcuni capillari verso un grande spazio. — Ingr. 600. (Koristka, imm. omog. $^1/_{15}$, oc. 4 compens).

Fig. 3. — Le cellule endoteliali presentano le maggiori modificazioni di forma; molte sono libere nel lume vascolare. *a*, vedi pag. 172. — Ingr. 600. Koristka, imm. omog. $^1/_{15}$, oc. 4 compens.).

Fig. 4. — Una vena isolata in uno spazio sanguigno, per opera della neoformazione di capillari. Le cellule endoteliali, sotto forma di cordoni o di capillari già formati si avanzano dall'esterno verso il lume della vena. *a*, alveoli ghiandolari. — Ingr. 65 (Koristka, obb. 3, oc. 4 compens.).

Fig. 5. — Figura d'insieme del tumore. *a*, anastomosi di capillari, con formazione di spazi sanguigni maggiori. — Ingr. 52 (Koristka, obb. 2, oc. 4 compens.).

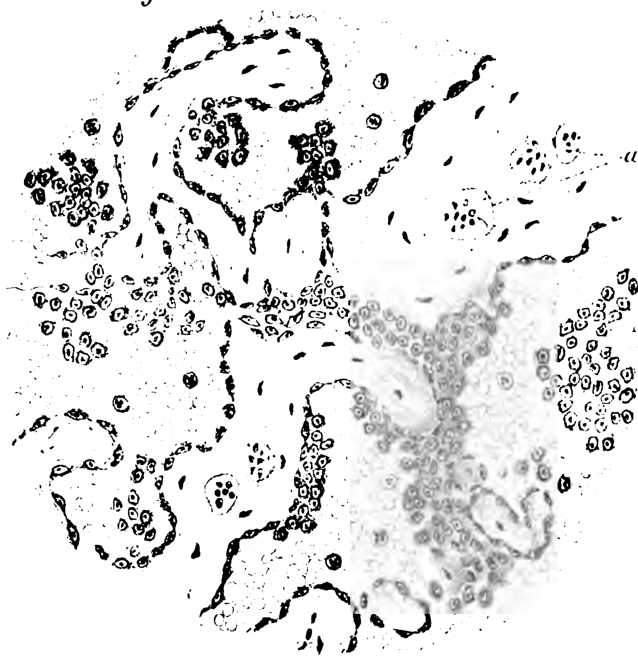
2° Tumore.

Fig. 6. — Figura d'insieme. *a*, alveoli ghiandolari. — Ingr. 200. Koristka, obb. 6, oc. 4 compens.).

Fig. 5



Fig. 6



Bar

Lit. Salussolia Torino

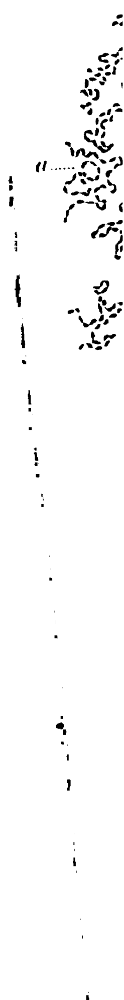


Fig. 5



Fig. 6



Bar

Lit. Salussolia Torino

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 10.

Laboratorio della Clinica Dermosifilopatica
della R. Università di Torino. — Diretto dal Prof. GIOVANNINI.

RESISTENZA
DEI
GLOBULI ROSSI DEL SANGUE
UN NUOVO METODO DI DETERMINARLA

Dott. **Edmondo BUFFA**
Assistente.

(Tav. VIII)

I metodi di studio della resistenza delle emazie hanno poco variato da quello che usò per il primo Hamburger nelle sue ricerche sulla pressione osmotica del sangue. Hamburger (1) studiò del sangue non la resistenza, ma gli scambi che si stabiliscono tra i liquidi colorati contenuti nell'interno dei globuli rossi considerati come cellule e le soluzioni saline di concentrazioni diverse nelle quali vengono immerse le emazie.

Il Prof. A. Mosso (2) modificò il metodo del Hamburger adattandolo alla necessità del laboratorio e della clinica, e da quell'epoca datano le ricerche sulla resistenza, o come più comunemente vien chiamata da noi, l'isotonia del sangue.

(1) Hamburger H. J., « Ueber die durch Salz und Rohrzuckerlösungen bewirkten Veränderungen der Blutkörperchen » (*Arch. f. Physiol.*, 1887).

(2) A. Mosso, « Ueber verschiedene Resistenz der Blutkörperchen bei verschiedenen Fischarten » (*Biol. Centralbl.*, B. X, 1889).

dunque: l'eliminazione del sodio appena libero, lo svolgimento del cloro in modo tale da sottrarre il sangue alla sua azione diretta.

Per la eliminazione del sodio impiegai per il catode dell'apparecchio del mercurio, in modo che, appena libero, il sodio venisse sottratto, amalgamandosi. Ma si presentò subito una nuova difficoltà, la superficie del mercurio si ricopriva quasi instantaneamente di una pellicola di amalgama, le resistenze aumentavano nell'apparecchio e poco dopo cessava il passaggio della corrente; a tale inconveniente ho rimediato aumentando di molto la massa del mercurio, costruendo l'apparecchio in condizioni tali da avere per una superficie piccola di mercurio che serve da catode, una larga superficie libera e ricoperta d'acqua, ottenendo in questo modo una diffusione dell'amalgama nella massa del mercurio, e la decomposizione in mercurio e soda caustica dell'amalgama che vien in contatto dell'acqua.

In quanto poi all'azione del cloro nascente, l'ho eliminata, trasportando l'anode della base alla parte superiore del miscuglio di cloruro e di sangue, in modo che si perdesse liberamente nell'atmosfera, e per eliminare sempre più la sua azione sui globuli rossi ho cercato di limitare il più possibile la porzione di miscuglio direttamente in suo contatto, senza impedire in un modo qualsiasi l'azione dell'elettrolisi sulla massa generale della soluzione.

In tali condizioni il sangue in esame è sottomesso alle due uniche forze dissolventi da me scelte, perchè facilmente misurabili:

1° La forza elettrica;

2° La diminuzione del titolo della soluzione di cloruro di sodio.

L'apparecchio che ho fatto costruire sul principio sopra esposto consiste essenzialmente di un recipiente (*Rcm*) di metallo nella sua parte inferiore, di vetro (*Rev*) nella supe-

riore e munito di una vite (*Vt*), che secondo il sistema del barometro Fortin, può innalzare o abbassare un sacco di pelle di camoscio contenuto nella parte metallica del recipiente; detto sistema serve, come nel barometro, a fare variare il livello del mercurio che si mette nell'apparecchio.

In questo primo vaso si colloca il voltametro (Fig. 2 Volt.) propriamente detto, composto di 2 tubi di vetro concentrici, l'interno di un diametro minore di 2 mm. dell'esterno e più corto di 3 mm. Il voltametro è mobile, e vien fissato all'apparecchio per mezzo della vite a pressione (*c*).

Due elettrodi di platino vengono a contatto l'uno (*Ct*) per il catode col mercurio, l'altro (*An*) l'anode, è mobile nel sostegno e può essere fissato ad altezze diverse, secondo che si opera con una colonna più o meno alta di liquido.

Tutto l'apparecchio poi è fissato sull'asta metallica (*Pd*).

Fissato che sia il voltametro nell'interno del recipiente (*Rev*) si innalza o si abbassa il mercurio per mezzo della vite (*Vt*) in modo da otturare l'orifizio inferiore del tubo (*a*) fermandosi ad 1 mm. dalla base inferiore del tubo interno (*b*); il voltametro è trasformato in questo modo in due vasi concentrici e comunicanti per la parte inferiore.

Nel recipiente (*Rev*) si ricopre la superficie del mercurio di uno strato di 2 a 4 mm. d'acqua.

Pochi secondi sono necessari anche a chi non è abituato a maneggiare istrumenti scientifici per disporre l'apparecchio a questo modo:

Si introduce allora nel voltametro una quantità prestabilita di miscuglio di sangue con soluzione di NaCl al titolo 0,70 °/₀. La quantità del miscuglio può variare da 1 cm.^{3} a 3 cm.^{3}, ma il volume che meglio si presta alla ricerca è il volume di 2 cm.^{3}

Si abbassa l'anode di platino in modo che sia immersa di una lunghezza costante nella soluzione compressa nell'intervallo dei due vasi del voltametro (la lunghezza immersa dell'anode deve essere costante, perchè, variando, varia il potenziale ai punti *An* e *Ct*).

Si chiude il circuito e si fa passare per un tempo determinato una corrente di 4,5 milliampères, misurata e regolata per mezzo d'un galvanometro e d'un reostato.

Passato il tempo stabilito (l'operazione dura in media 3 minuti) si interrompe la corrente e si esamina nuovamente il sangue.

Per avere una buona determinazione si deve avere una corrente di intensità costante fin da principio. È dunque necessario avere certe avvertenze.

La corrente deve sempre essere d'una intensità abbastanza grande per non avere al galvanometro delle oscillazioni per un tempo troppo lungo. Se si avverasse quest'inconveniente sarebbe una prova che si deve rinforzare la sorgente di elettricità. Due secondi al più bastano per regolare l'intensità della corrente, che poi si mantiene costante per tutta la durata dell'operazione.

Inoltre non si deve trascurare di ricoprire con acqua la superficie del mercurio del vaso (*Rev*) perchè l'amalgama di sodio che si forma sulla superficie del mercurio del voltametro e che si diffonde nella sua massa possa immediatamente scomporsi in soda caustica e mercurio metallico.

Dopo ogni determinazione la superficie del mercurio deve essere asciugata, e non si deve mai trascurare di lavare il voltametro centrale appena finita l'operazione, la massima pulizia dell'apparecchio essendo una delle condizioni principali per l'esattezza dei risultati.

Si toglie dunque il voltametro e lo si lava coll'acqua corrente sotto al robinetto; se non si ha altra determinazione lo si lascia asciugare; se invece occorre operare nuovamente si potrà impiegare delle striscie di carta da filtro.

In quanto alla superficie del mercurio, tolta con una pipetta la massima parte dell'acqua e della soluzione di sangue che si è mescolata, si finisce di asciugarlo con batuffoli di carta da filtro.

L'apparecchio può servire immediatamente per nuove determinazioni.

Modo di fare una determinazione.

La determinazione della resistenza del sangue comprende tre tempi:

1° Determinazione dei globuli rossi nella soluzione di sangue normale.

2° Elettrolisi del miscuglio sanguigno.

3° Determinazione del numero dei globuli rossi nella soluzione di sangue trattata con l'elettrolisi.

Per determinare il numero dei globuli rossi potrebbe servire uno qualunque dei metodi conosciuti, pure dopo molte prove di vari istrumenti e metodi la mia scelta si è fermata sul cromo-citometro del Prof. Bizzozero, impiegandolo come citometro. Quest'istrumento che tutti conoscono, e che il Prof. Bizzozero descrive minutamente sia nella sua costruzione, sia nel modo d'impiegarlo nel suo « Manuale di Microscopia clinica » (1), mi ha sempre offerto tutti i vantaggi sia per la rapidità come per la sicurezza delle mie operazioni. Questo strumento non solo permette di impiegare delle quantità minime di sangue, ma dà il mezzo di ottenere, oltre alla determinazione della resistenza del sangue, anche la sua ricchezza emoglobinica, due dei dati che più importano nello studio del sangue.

Il metodo che ho seguito nelle mie ricerche è il seguente: misurati 3 cent.^{3} di soluzione di cloruro di sodio al titolo esatto di 0,70 $^0/_0$ si prende da una puntura del dito del soggetto in esame 60 mm.^{3} di sangue (cioè tre pipette del citometro) e si mescolano nella soluzione, avendo cura di agitare il liquido dopo l'aggiunta di ogni pipetta per impedire i coaguli. Quando il liquido è ben omogeno, se ne prende una piccola porzione, e si fa, secondo le norme del Bizzozero, una determinazione citometrica.

Avremmo un numero *n* dato dal citometro. Ottenuto il

(1) G. Bizzozero, « Manuale di microscopia clinica », 1879.

quale ed agitato il miscuglio di sangue per renderlo omogeneo, ne prendo 2 cm.[3] che depongo nel voltametro centrale, chiudo il circuito, mettendo in moto nello stesso istante un contatore; lascio passare la corrente per lo spazio di tre minuti primi; apro la corrente. Con una pipetta, per mezzo di 3 o 4 inspirazioni ed espirazioni, mescolo bene il liquido, ne prendo la piccola quantità necessaria per una determinazione al citometro, che fo collo stesso istrumento; ottengo così un numero n'; il rapporto $\frac{n}{n'}$, mi dà il valore della resistenza del sangue, che per il normale sarà 1 o poco distante da 1.

Il rapporto $\frac{n}{n'}$ rappresenta il valore della resistenza del sangue, dando il numero delle emazie contenute nella soluzione prima dell'elettrolisi in rapporto a quelli che hanno resistito a tale azione.

Infatti i valori dei numeri n ed n' sono legati a due coefficienti, la colorazione che proviene dall'emoglobina e il grado di trasparenza che dipende dal numero delle emazie.

Usando il citometro per le mie determinazioni, elimino uno dei coefficienti, cioè la colorazione del liquido, che è costante per ògni singolo sangue prima come dopo l'elettrolisi.

La differenza del valore di n ed n' dipende dunque solo dal secondo coefficiente; la trasparenza e le variazioni saranno evidentemente in ragione inversa e proporzionali al numero delle emazie.

Gli altri istrumenti necessarii al mio metodo sono: una pila di 4 elementi al bicromato potassico; un reostato dell'Hirschman; un galvanometro Edelmann. Un interruttore a leva mi permette di chiudere e interrompere il circuito instantaneamente.

Operando sempre con apparecchi nei quali gli elettrodi sono alla stessa distanza, invariabili il volume di soluzione e la sua concentrazione, costante l'intensità della corrente, è inutile preoccuparsi della differenza di potenziali agli elettrodi.

Senza entrare ora nell'argomento della resistenza assoluta del sangue, comunico qui alcune osservazioni destinate ad illustrare il metodo sperimentale.

Le mie prime ricerche coll'emolisimetro (1) furono fatte sopra soggetti ricoverati nella nostra clinica di S. Lazzaro.

Do qui sotto il reperto di una delle prime osservazioni che mi servirono per stabilire la costanza dei risultati:

Osservazione I.

18 *gennaio* 1901. — Prev. Bart. — Letto n° 10. N° matr. 10780. — D'anni 38, fuochista.

Nessun' altra malattia prima della presente infezione. È ricoverato per uretrite blenorragica complicata da epidimite destra.

Alle ore 8,35 si mescolano 160 mm.^{3} di sangue (8 pipette) con 8 cm.^{3} di soluzione fisiologica al 0,70 %. Si determina il grado citometrico della mescolanza normale, poi si fa subire l'elettrolisi a un volume di 2 cm.^{3} della soluzione.

Temperatura dell'ambiente 16°.

Galvanometro = milliamp. 4,5.

Ogni soluzione è sottomessa all'elettrolisi per lo spazio di 5 min.

Ore	1ª determinazione citometrica = n	2ª determinazione citometrica = n'	$\frac{n}{n'}$
8,35	130		
8,52	130	228	$\frac{130}{228} = 0{,}570$
9,20	130	230	$\frac{130}{230} = 0{,}565$
9,47	130	240	$\frac{130}{240} = 0{,}541$

Il sangue è stato raccolto in una sola volta e tenuto nella soluzione fisiologica alla temperatura dell'ambiente.

(1) Il mio istrumento è stato costrutto dalla ditta Massarotti e Bianco di Torino.

Scelgo ancora un'osservazione che appartiene ad una serie di esperimenti nei quali ho fatto variare il tempo dell'elettrolisi; è da queste osservazioni che ho stabilito il limite del tempo che deve durare l'operazione.

Osservazione II.

Nog. Vit. — Letto 60. N° matr. 3355. — D'anni 26, prostituta. Da un anno sifilitica; è stata curata a Bologna.

È ricoverata in clinica per placche mucose e papule.

Alle ore 14,33 si mescola del sangue con una soluzione fisiologica, titolo 0,70 $^0/_0$. Sangue 20 mm.^{3} (1 pipetta) per 1 cm.^{3} di soluzione fisiologica.

Ore	1ª determinaz. citometrica $= n$	Durata dell'elettrolisi	2ª determinaz. citometrica $= n'$	$\frac{n}{n'}$
14,33	151			
14,45	151	1 minuto	189	$\frac{151}{189} = 0{,}798$
14,53	151	2 minuti	200	$\frac{151}{200} = 0{,}755$
15,05	151	3 »	198	$\frac{151}{198} = 0{,}762$
15,24	151	4 »	254	$\frac{151}{254} = 0{,}594$
15,37	151	5 »	288	$\frac{151}{288} = 0{,}524$

Le esperienze che seguono, fatte su soggetti sani, furono eseguite per verificare l'ipotesi dedotta dalle prime osservazioni e determinare la resistenza limite del sangue normale.

Ritenendo per esatta l'ipotesi del Viola delle 3 categorie di emazie, di resistenza minima, media, massima, mi propongo di determinare, date delle condizioni di esperienza fisse, l'intervallo che passa fra la prima e la seconda categoria, o meglio, determinare il limite di resistenza della seconda categoria nel sangue normale; tralasciando quello che divide la seconda dall'ultima, che ha poca importanza per noi.

Osservazione III.

P. P., laureando in medicina, d'anni 25.

Alle ore indicate si preparano i miscugli di sangue (60 mm.^{3}) in soluzione di cloruro di sodio al 0,70 % (cent.^{3} 3).

Alle ore 10,30, determinazione del grado citometrico = 138
Elettrolisi della durata di minuti 3 = 140
Alle ore 10,43, determinazione del grado citometrico = 136
Elettrolisi della durata di minuti 4 = 150
Alle ore 11,10, determinazione del grado citometrico = 138
Elettrolisi della durata di minuti 6 = 170

Per le tre osservazioni il galvanometro segnava 4,5 milliampères.

Da questa prima esperienza vediamo che l'ipotesi è verificata in un modo evidente. Dopo 5 minuti di elettrolisi si ha una distruzione piccolissima, o meglio, nulla. Con 4 minuti la distruzione è iniziata e va aumentando coll'aumentare della durata dell'elettrolisi.

Trascrivo le qualche osservazioni seguenti fatte su individui normali, e scelte tra le determinazioni che ho potuto eseguire sopra persone che comprendevano, quanto era importante per me il conoscere esattamente lo stato della loro salute.

22 *gennaio* 1901.

D. B., studente di medicina, d'anni 21.
Alle ore 15,10, determinazione del grado citometrico = 160
Elettrolisi min. 3 Galvan. 4,5 milliamp. = 160
Alle ore 15,30 determinazione del grado citometrico = 160
Elettrolisi durata 5',35 Galvan. 4,5 MA = 194

G. B., laureando di medicina, d'anni 25.
Alle ore 16,32, determinazione del grado citometrico = 126
Elettrolisi durata 3' Galvan. 4,5 MA = 130

G. G., dottore in medicina, d'anni 24.
Alle ore 18,20, determinazione del grado citometrico = 160
Elettrolisi durata 3' Galvan. 4,5 MA = 160

Nella soluzione di sangue vi sono dei coaguli che alterano evidentemente la determinazione relativamente alla quantità di emoglobina, ma non è evidentemente alterata la cifra del valore della resistenza.

$$R = \frac{160}{160} = 1.$$

Per il momento posso dunque ritenere che il limite di resistenza nel normale è di 3 minuti, operando con un' intensità di corrente di 4,5 milliampères sopra un volume di 2 $cm.^3$ di soluzione sanguigna.

Dall'Osservazione I presa da una serie di determinazioni si può vedere che i risultati sono costanti, purchè l'intervallo di tempo compreso tra la preparazione del miscuglio e la determinazione della resistenza non sia troppo lungo.

Dall'osservazione presa della seconda serie, si vede chiaramente che si ha un primo periodo di distruzione dei globuli rossi, seguito da un periodo di stabilità nella resistenza che dura circa dal 2° al 3° minuto dell'operazione (i risultati 198, 200, devono essere considerati come uguali, essendo la differenza di 2 divisioni del citometro, compresa nei limiti degli errori istrumentali). Troviamo dopo, un terzo periodo nel quale la distruzione delle emazie è rapida e va sempre aumentando.

Quest'alternare di distruzione e di resistenza dei globuli rossi del sangue concorda colle teorie del Viola e dello Schmaltz, cioè che la massa sanguigna si divide in tre categorie di emazie in quanto alla resistenza; una prima categoria, che comprende una piccola porzione delle emazie, presenta una resistenza minima; una seconda, che comprende la massa quasi intiera dei corpuscoli rossi nel sangue normale ed è dotata di resistenza media; finalmente una terza formata dalle emazie di resistenza massima. Queste tre categorie sono ben distinte l'una dall'altra, cioè non vi è passaggio lento tra le categorie, come lo si è provato coll'isotonia.

Dalle mie esperienze risulta che la prima categoria di emazie, nulla o quasi nulla nel sangue normale, aumenta nel sangue alterato da una causa qualunque.

Ricerche fatte sul sangue di individui sani e delle quali ho trascritto qualche esempio, mi hanno permesso di fissare la durata del tempo limite, a 3 minuti primi, nelle condizioni nelle quali operavo.

Ripeto nuovamente, che ritengo il numero delle mie osservazioni essere troppo scarso per autorizzarmi a pubblicare delle cifre assolute, e la mia intenzione è solo di indicare il metodo che ho seguito nelle mie esperienze.

Fig. 1

s

c

An

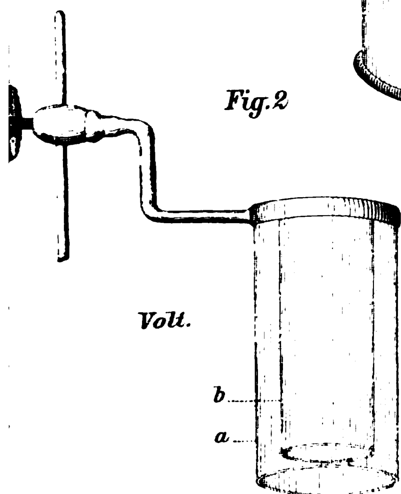
Rcv

Ct

Rcm

Pd

Vt



Torino. Lit. Salussolia

NUOVE PUBBLICAZIONI

A. **Lustig.** — *Patologia generale.* — Volume primo. — Milano, Società editrice libraria, 1901.

Sebbene in Italia la Patologia generale abbia da tempo cultori appassionati ed autorevoli, i quali hanno grandemente cooperato al suo progresso, sebbene, anche per l'ordinamento stesso degli studi universitari, da noi tale ramo di scienza goda di una grande autonomia, pure, finora, nella nostra letteratura medica mancava un trattato di Patologia generale, che si potesse consigliare ai giovani ed al quale anche i laureati potessero con sicurezza ricorrere per vedervi raccolte ed ordinate le nozioni fondamentali che si riferiscono alla malattia. Nè tale lacuna poteva considerarsi colmata dalle traduzioni di opere straniere, perchè i trattati ed i manuali tedeschi hanno indirizzo eccessivamente anatomico e il grande trattato francese è troppo esteso perchè in esso i giovani possano orientarsi nella ricerca di quanto per loro debba considerarsi necessario.

Si deve, quindi, essere grati al Prof. Lustig di averci dato la sua *Patologia generale*. Di questo trattato è ora comparso il primo volume che lascia vivo il desiderio di veder presto completata l'opera con la pubblicazione del secondo, che si annunzia già in corso di stampa.

In questo volume ad una introduzione fondamentale, in cui sono succintamente esposti il concetto antico e moderno di malattia, le considerazioni sui rapporti intimi che legano i fenomeni normali e patologici della vita, i concetti generali di sintomatologia e tanatologia, segue una estesa trattazione della eziologia morbosa, delle più moderne nozioni di patologia cellulare, e della patologia generale del sistema sanguigno e linfatico.

Una delle più notevoli caratteristiche di quest'opera, nella quale la materia è esposta con molto ordine e grande chiarezza, è la sua originalità, proveniente sopratutto da ciò che il Prof. Lustig e il suo allievo Prof. Galeotti, al quale fu affidata la redazione della parte che si riferisce alla patologia cellulare, hanno con numerose ricerche personali contribuito notevolmente a sviluppare alcuni argomenti della Patologia.

Una parola di plauso si deve anche alla Società editrice libraria di Milano, che ci ha dato in questo libro un non comune esempio di accuratezza ed eleganza tipografica. SACERDOTTI.

Prof. Dr. Eduard Kaufmann. — *Lehrbuch der Speciellen Pathologhischen Anatomie für Studirende und Arzte.* — Zweite Auflage. — Berlin, G. Reimer, 1901.

È uscita or ora la seconda edizione del noto « Trattato di Anatomia Patologica speciale » del Prof. Kaufmann. Già fino dalla comparsa della prima edizione il pubblico competente si è espresso molto favorevolmente sul valore dell'opera, e il tempo non ha che confermato il giudizio dettato dalla prima impressione. Il Kaufmann ebbe il merito di condensare in un volume, di poco più di mille pagine, tutto ciò che vi ha di più essenziale e di più moderno nell'Anatomia patologica speciale, aggiungendo di quando in quando qualche nozione generale. Inoltre, dove l'argomento lo richiede, l'autore tratta in succinto, ma molto chiaramente, la storia dello sviluppo; così, ad esempio, ha fatto per le malformazioni del cuore, per i tumori dei denti, per le anomalie degli organi genitali, ecc. ecc. Un pregio divenuto ormai raro nei trattati di Anatomia Patologica, è quello che si trova nel libro del Kaufmann; cioè il rapporto che talvolta è messo in rilievo fra i reperti anatomici e i fatti clinici. Su tale argomento l'autore rileva che sia nelle sue lezioni di Anatomia patologica speciale, sia nel corso pratico, l'esperienza gli ha insegnato quanto giovi agli studenti la conoscenza del modo di applicare le nozioni di Anatomia patologica ai quesiti della medicina pratica. In tal guisa lo studioso non si scoraggia dell'aridità inerente alla trattazione sistematica delle alterazioni anatomiche, e quando si trova nella clinica, sente quanta solida base gli abbia dato nel giudizio l'Anatomia patologica speciale. Il trattato è corredato di *561* nitide figure nel testo, e di due tavole. Accurata la bibliografia, cosicchè si trova nell'opera rappresentata in larga misura la letteratura moderna degli argomenti; citiamo fra gli altri i capitoli delle alterazioni delle ossa, del sistema digerente e degli organi genitali.

Il libro avrebbe meritato più di altri trattati forestieri di essere tradotto nella nostra lingua; in ogni modo noi lo segnaliamo all'attenzione degli studiosi, convinti, come siamo, di fare loro una raccomandazione veramente utile.

Torino, Giugno 1901. P. Foà.

E. Ponfick. — *Atlante topografico di Diagnostica Medico-chirurgica.* — Jena, G. Fischer, 1901.

È un atlante pubblicato contemporaneamente in tre lingue (tedesco, inglese e francese) e che consterà di 5 fascicoli con 6 tavole ciascuno.

La medicina pratica odierna esige che non ci si limiti più a determinare la sede della lesione primitiva; essa vuol conoscere le diverse relazioni dell'organo ammalato cogli organi vicini.

Tali parole giustificano la pubblicazione della nuova opera originale, in cui si raffigurano le varie parti del corpo nei loro rapporti cogli organi lesi primitivamente. Nel 1° fascicolo vi sono figure che rappresentano un caso di pneumotorace, un caso di endocardite e insufficienza mitrale, un

caso di cancro colloide del peritoneo, una cirrosi del fegato, un cancro del piloro, e un ascesso del lobo temporale consecutivo a otite. L'autore non si prefigge di rappresentare dei fatti rari o mostruosi, esso vuol invece trattare i casi comuni, e rappresentarli così che d'un colpo si scorgano tutti i rapporti degli organi tra loro e coll'organo leso, onde chi li considera ricostruisce mentalmente tutto l'individuo ammalato. Gli organi lesi sono raffigurati a grandezza naturale, oppure un po' minore, ma non mai al disotto di $^2/_3$. A ciascuna tavola colorata è annessa un'altra tavola coi semplici contorni e colle spiegazioni relative in latino. Sono poi date nelle tre lingue suddette le indicazioni cliniche e anatomo-patologiche del caso descritto.

Credo che questo atlante, per il suo fine nuovo e originale, si raccomandi molto, sopratutto ai cultori delle Cliniche mediche e chirurgiche.

P. Foà.

G. Bizzozero, *Direttore Responsabile*.

Torino. – Tipografia Vincenzo Bona.



GIULIO BIZZOZERO

In un momento di suprema angoscia, davanti alla bara che chiudeva la salma di Giulio Bizzozero così immaturamente tolto all'affetto nostro, agli studi, alla scienza, io ho tradotto il sentimento, che mi dominava, nel pensare all'influenza da Lui esercitata quale scienziato e maestro nel rinnovamento scientifico del nostro paese, affermando che la vita di Giulio Bizzozero delimitava e caratterizzava un'êra della storia delle scienze mediche in Italia.

Ora, in grado di potere ancora meglio misurare l'opera sua colla mente calma dello storico, che oltre l'opera nel passato vede gli effetti della scomparsa di quella mente direttrice, io non so altrimenti tradurre il mio pensiero che ripetendo lo stesso giudizio sintetico. — Storicamente difatti sarebbe difficile trovare in Italia un uomo, che più felicemente di Giulio Bizzozero sintetizzi una fase della storia delle Scienze mediche.

Egli intuì il carattere del momento scientifico, nel quale entrò negli studii, seppe lucidamente trovare la formula, che caratterizzava la posizione scientifica dell'epoca e tracciava la nuova strada da seguirsi dagli studiosi della medicina. E più ancora che dalla parola, l'êra è da Lui caratterizzata dalle iniziative che Egli ebbe, dall'impulso dato alla ricerca e dall'azione esercitata con una falange di allievi, che, diretti dallo stesso suo pensiero, hanno continuata l'opera sua in tutta Italia.

Tra le iniziative, quella di raccogliere, coordinare e diffondere in un periodico scientifico, il lavoro dei giovani di quel periodo iniziale del risorgimento scientifico italiano, doveva sorgere presto nella mente di Giulio Bizzozero. Di questo intendimento non fu che un tentativo di pratica attuazione la fondazione in Pavia, con un piccolo gruppo di studiosi, del *Giornale della Società di Scienze Matematiche, Fisiche e Biologiche di Pavia* nel 1866. Ma era troppo presto! il terreno non era ancora preparato, sopratutto pel numero esiguo dei lavoratori.

Seguendo però la stessa idea direttiva, ad un decennio di distanza, quando potè calcolare sulla cooperazione di una schiera di osservatori capaci di tradurre in atto i principî positivi, che aveva affermato dover informare tutti gli studi di scienza, Egli potè fondare, con sicurezza di successo, un periodico scientifico, che raccogliesse e coordinasse il lavoro degli studiosi, che avevano indirizzato la loro attività all'analisi minuta dei fatti della vita normale e patologica.

Quest'*Archivio per le Scienze mediche*, pubblicato da Giulio Bizzozero nel 1876 colla cooperazione di una società di studiosi, ora arrivato col venticinquesimo volume al suo venticinquesimo anno di vita, fu la realizzazione di quel pensiero ed è monumento del lavoro collettivo da Lui iniziato e guidato.



L'attività di Giulio Bizzozero si è svolta nei campi più svariati della Biologia e coi più vasti orizzonti: per ciò riesce quasi impossibile raggruppare, con preconcetto sistematico, la lunga serie dei suoi lavori, dei quali se molti rappresentano pietre angolari nel cammino della scienza, altri si possono considerare come lavori di preparazione e di complemento. In tutti però, anche in quelli della sua fase iniziale, domina la tendenza a far procedere di pari passo le ricerche normali con quelle patologiche, nell'intento sempre di ottenere che i risultati conseguiti nell'un campo abbiano a portar luce nell'altro.

Corrispondono al primo periodo della sua carriera di Laboratorio, includente anche la sua vita di studente a Pavia, iniziata nell'Istituto di Fisiologia diretto dal Prof. Eusebio Oehl e continuata in quello di Patologia Generale fondato da Paolo Mantegazza, il lavoro sulla distribuzione dei canali vasali delle ossa lunghe dei batraci (1) e quello sui nemaspermi e sulle ciglia vibratili (2), nel quale illustrò un interessante problema di biologia cellulare, dimostrando fra l'altro una corrispondenza fra il movimento delle ciglia vibratili e quello dei nemaspermi, specialmente in rapporto all'azione di una lunga serie di reattivi.

È dello stesso periodo anche lo studio (4) sulle cellule cigliate del reticolo malpighiano dell'epidermide, delle mucose e dei cancroidi, nel quale, d'accordo collo Schultze, confermava l'esistenza di ciglia nelle cellule dello strato di Malpighi e con qualche modificazione nello strato corneo, combattendo il modo di vedere di Schrön sull'esistenza di pori canali. Questo studio morfologico degli epitelii si collega con altre ricerche di maggior lena da lui compiute più tardi (19), nelle quali Egli ha dimostrato nello strato di Malpighi l'esistenza di canalicoli intercellulari e spazi intercigliari. Queste osservazioni ebbero grande valore in quanto che diedero modo di spiegare come i materiali nutritizi possano distribuirsi anche negli strati di cellule sprovvisti di vasi sanguigni.

* * *

A quel tempo, gli studi sperimentali di Biffi e Verga, di Armanni e di Villemin ed altri già avevano richiamato l'attenzione dei patologi sul processo tubercolare, specialmente nel riguardo della sua patogenesi. La mente positiva di Giulio Bizzozero non poteva non essere attratta dal lato anatomico del grande problema, ed eccoci davanti ad un gruppo di pubblicazioni — « Sulla struttura dei tubercoli prodotti per inoculazione » (10); « Caso di tubercolosi peritoneale e tubercoli peduncolati » (8); « Casi rari di Anatomia patologica » (9) — che a quel problema si riferiscono. Il lavoro sulla struttura

del tubercolo da inoculazione è il primo studio anatomico del tubercolo prodotto sperimentalmente dopo che fu dimostrata la trasmissibilità della tubercolosi.

Tra i lavori di Giulio Bizzozero appartenenti alla schiera di quelli, che hanno aperto nuovi orizzonti alla scienza ed hanno in modo imperituro legato il suo nome alla storia, si impongono i lavori sul midollo delle ossa, per quanto essi pure risalgano ai primi periodi della sua attività, quando cioè in Pavia non aveva ancora compiuti gli studi universitari. Infatti, il lavoro sui corpuscoli semoventi del midollo delle ossa (5), comunicato all'Istituto Lombardo nel 1865, in quanto stabilisce un ravvicinamento tra le cellule midollari ed i globuli bianchi, può veramente considerarsi come il punto di partenza della serie delle altre osservazioni, che hanno condotto alla dimostrazione della funzione ematopoietica del midollo delle ossa. Alla scoperta di tale funzione Egli arrivava in modo concreto nel 1868 (17) colla verifica dell'esistenza di globuli rossi nucleati, e sopratutto della loro scissione, nel midollo delle ossa: osservazione comunicata il 10 novembre 1869 al R. Istituto Lombardo.

Su questo punto veramente ha potuto sorgere questione di priorità con E. Neumann, il quale in una nota comunicata nel *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften* del 10 ottobre 1868 aveva affermato che nel midollo delle ossa, insieme alle note cellule midollari, esistono globuli rossi nucleati, corrispondenti alla forma embrionale di sviluppo dei globuli rossi. È però vero che Neumann faceva derivare quegli elementi dalle cellule midollari, ammettendo che tale trasformazione avvenisse nell'interno dei vasi per continua immigrazione delle cellule contrattili nei vasi stessi. Bizzozero invece, con osservazione più completa e con più fina ed esatta analisi delle minute particolarità di struttura del midollo delle ossa, affermando la scissione dei globuli rossi, entrava già nell'idea della vita autonoma di essi, idea che ebbe più tardi piena conferma nei suoi studi successivi sulla cariocinesi dei globuli rossi.

Ulteriore, più completo svolgimento della dottrina della funzione ematopoietica del midollo delle ossa fu dato dal Bizzozero, sia colla scoperta delle cellule globulifere e pigmentifere, indici che nello stesso organo ha luogo anche una distruzione dei globuli rossi, sia colla dimostrazione, che Egli pel primo ha fornito, che il midollo delle ossa ha fondamentale importanza anche in molti processi patologici.

Valore quasi altrettanto grande ebbe la serie di studi, ancora appartenenti al periodo iniziale della carriera, e che abbracciano, come era nell'indirizzo del Bizzozero, il campo normale e patologico, sul tessuto connettivo, sulla neoformazione del tessuto connettivo e sulle cellule semoventi (7); sul processo di cicatrizzazione dei tendini tagliati (11); sulla struttura del tessuto tendineo (23-24). Con questi studi, oltre fatti morfologici minuti e precisi, Egli dimostrò, contro l'idea allora sostenuta da Recklinghausen delle cavità plasmatiche e dei canalicoli dei succhi, l'esistenza di una rete di cellule fisse fra loro anastomizzate, e la possibilità che per la stessa rete cellulare si compia la diffusione dei materiali nutritizi ed anche di cellule semoventi.

Questi studi ebbero larghi riflessi sulle conoscenze intorno alla genesi dei tessuti connettivi, alle vie di loro nutrizione ed alla patologia.

Sorvolo su una serie di lavori, che attestano il suo occhio attento alle diverse branche del sapere e che, per quanto si presentino come lavori incidentali, furono punto di partenza di studi ulteriori. Tali ad esempio gli studi « Sui linfatici del cervello e della pia madre » (12); « Sul parenchima della ghiandola pineale » (13); « Sul mollusco contagioso » (21-22-42) (in collaborazione col prof. Manfredi); « Di un nuovo modo di sviluppo delle concrezioni calcaree nella cavità cranica » (6).

Durante questa fase di studi, prevalentemente di ordine morfologico, coi quali Bizzozero era andato man mano allargando l'orizzonte delle sue osservazioni, la mente di Lui si era maturata ad affrontare i più ardui problemi di patologia. Fu manifestazione di questa evoluzione un'altra serie di pubblicazioni,

buona parte delle quali, sebbene un trentennio sia oramai trascorso, si direbbe di tutta attualità. Appartiene a questa serie il lavoro pubblicato nel 1870 sotto il modesto titolo di «Rivista critica sull'infiammazione» (20), che insieme coll'altro pubblicato, cogli stessi intendimenti, «Sui tumori» (26), pel geniale ravvicinamento critico delle teorie e coordinamento delle conoscenze, che su quelle fondamentali questioni di patologia si erano andate svolgendo in quel periodo, ebbero eccezionale importanza per gli studiosi.

Nel gruppo degli studi dello stesso periodo rimangono classici i lavori sulla «Produzione endogena delle cellule purulenti» (28-29), nei quali non solo demolì il concetto erroneo antico, allora dominante, della formazione endogena degli elementi in generale e delle cellule purulenti in particolare; ma pel modo genialmente semplice, col quale condusse gli esperimenti, veniva chiarito un punto di capitale importanza di patologia, con riflessi a quesiti che interessano tutta la Biologia. Il fatto dell'inglobazione di cellule da parte di altre cellule, che con nome nuovo — fagocitismo — ha potuto essere annunziato come fatto di fondamentale importanza ad un ventennio di distanza, è nel modo più chiaro accennato e giustamente interpretato in quei lavori. Come è noto, Egli studiò la questione della genesi degli elementi del pus, valendosi come terreno di esperimento della camera anteriore, e così testualmente, nel 1872, descrisse le grandi cellule contenenti altre cellule, che allora si volevano interpretare quali argomenti di prova della formazione endogena delle cellule: «Questi grossi elementi (elementi celluliferi), che non si riscontrano mai nei primi periodi della formazione del pus, dimostrano indiscutibilmente la facoltà che hanno di *divorare* gli elementi che li circondano, introducendo nel proprio protoplasma i granuli di pigmento ed i globuli rossi stravasati od iniettati nella camera anteriore»; ed in altro luogo: «quando un processo irritativo esercita la sua influenza sulle pareti, che limitano la camera anteriore, oltre i soliti corpuscoli purulenti si sviluppano degli elementi più grossi,

« che godono di vivace contrattilità, e che possono, per mezzo « di questa, ingoiare, introdurre nel proprio protoplasma gli « elementi che stanno nel liquido, che li circonda ».

Non so con quale maggiore chiarezza e precisione di parola si potrebbe descrivere il fagocitismo.

Questo insieme di lavori, che ebbero tanta parte nello sviluppo della patologia sperimentale, si svolse nel breve periodo che va dal 1865 al 1872. È pure in questo periodo che Giulio Bizzozero ha nel modo più luminoso dimostrata la sua attitudine di maestro. È in questo periodo che il Laboratorio da Lui diretto a Pavia fu centro di studii di quella schiera di giovani, che poi diffusero l'indirizzo sperimentale con fondamento anatomico.

Ma Pavia doveva perdere un maestro tanto insigne!

Giulio Bizzozero, vincitore del concorso, bandito nel 1873, passò alla cattedra di Patologia Generale di Torino. In questa città continuò la sua opera indefessa di ricercatore e di educatore, opera che doveva dare all'Università Torinese la incontestata preminenza fra le Università italiane.

Quando Bizzozero recossi ad occupare la cattedra di Patologia generale dell'Ateneo Torinese il periodo del rinnovamento degli studi medici, per quanto un accenno di preparazione già vi fosse stato, non poteva ancora dirsi incominciato. Egli entrava in un ambiente universitario, dove dominavano i vecchi metodi di insegnamento, secondo i quali alla Patologia Generale era riservata più che altro la storia e quelle vane disquisizioni nel campo speculativo, che per tanto tempo avevano travagliato la medicina. Giulio Bizzozero affrontò senza esitazione quella corrente di idee, ed è memorabile il suo discorso (38) inaugurale ove è sviluppato tutto un programma dell'indirizzo, nel quale doveva entrare la Patologia: « La sintesi — Egli « disse — deve ormai cedere il posto all'analisi..... l'unica « professione di fede, che devono fare il medico ed il patologo, « è di volere osservare bene e con coscienza, e di non ragio- « nare che sulla base dei fatti..... la patologia non è più, « come una volta, la parte poetica della medicina: essa è una

« scienza a sè, che vive di mezzi proprii e che si occupa della « fisiologia dell'uomo ammalato ». Sopratutto il suo programma rappresentò una recisa affermazione dell'importanza del pensiero anatomico nei riguardi del progresso della medicina. Contro i sistemi di insegnamento, che in Italia allora avevano la prevalenza, Egli affermò « dovere la scienza svestirsi del « manto del mistero e dell'autorità: il professore nella scuola « non doverla porgere come una serie di dogmi sostenuti dal « prestigio di un nome, ma sì esporla nello stato vero, in cui « si trova, coi suoi dubbi, colle sue incognite..... l'insegna- « mento di laboratorio dare modo di trar profitto per la scienza « dell'attività di molti, sicchè la scoperta dei nuovi veri, « privilegio prima di pochi eletti, non di rado incontra che « si debbano all'attività perseverante e ben diretta di uno « studente ».

Allo storico dell'opera di Giulio Bizzozero nell'Università Torinese tra i lavori di maggior lena, che hanno lasciato traccia profonda nella scienza, primi si affacciano i suoi studi di ematologia e quelli sulla rigenerazione. Gli studi di ematologia condussero, da una parte alla conferma dell'autonomia dei globuli rossi del sangue, dall'altra alla scoperta di quel terzo elemento a cui Egli diede il nome di piastrine, nome che ad esso è rimasto nella scienza. La dimostrazione dell'autonomia dei globuli rossi, che si collega cogli studi suoi precedenti sul midollo delle ossa, è rappresentata da una serie di lavori, che, cominciando dai mammiferi, Egli estese poi, colla collaborazione del Salvioli e del Torre, alle varie classi dei vertebrati. Le seguenti conclusioni di quella serie di lavori rappresentano ancora l'ultima parola nello stato attuale di studi di scienza su quel difficile e complicato argomento:

1) in tutti i vertebrati adulti ha luogo una produzione continua di globuli rossi per scissione indiretta di forme giovani di globuli rossi preesistenti;

2) in tutti i vertebrati adulti esistono organi speciali, che debbonsi considerare quali focolai in cui la produzione di nuovi

globuli rossi specialmente si compie. Questi organi sarebbero rappresentati pei mammiferi, gli ucoelli, i rettili, gli anfibii anuri dal midollo delle ossa: per gli anfibii urodeli dalla milza, e per i pesci non solo dalla milza, ma anche da quel parenchima linfoide il quale in questi animali occupa una parte più o meno grande del rene.

3) nei vertebrati inferiori (rettili, anfibi, pesci) il sangue circolante presenta quelle particolarità che allo stato embrionale si osserva nel sangue di tutti i vertebrati: contiene cioè in maggiore o minor numero dei globuli rossi giovani e delle forme di scissione indiretta. Ma sì gli uni che gli altri si trovano sempre in numero notevolmente minore che non negli organi che formano pei diversi ordini di animali il relativo focolaio ematopoietico.

4) questo ricordo per così dire dello stato embrionale del sangue circolante diventa più spiccato in quegli animali che furono soggetti ad emorragie e per contro si va facendo meno appariscente e scompare affatto sotto quelle condizioni (mancanza od insufficienza di nutrizione, stato di cattività, ecc.), che inducono una diminuzione dell'attività generale dell'organismo.

Quale esempio del modo, col quale venne e viene giudicata l'opera ematologica di Giulio Bizzozero, oltre le note conferme, che figurano nei trattati e nelle monografie, posson valere le parole contenute in una lettera diretta ad A. von Kölliker, dopo la morte di Bizzozero, da quell'eminente istologo che è Victor von Ebner: « Ho ricevuto — scrive von Ebner — dalla « lettura delle infinite pubblicazioni di ematologia clinica, per « le sue affermazioni dogmatiche non dimostrate, un'impres« sione poco soddisfacente. La lettura dei lavori del Bizzozero « mi fu un vero sollievo dopo quelle inutili disquisizioni, e « mi ha dato la convinzione che in questo campo ancor tanto « oscuro della formazione del sangue noi possediamo molte « conoscenze precise, grazie al lavoro giudizioso di questo « eminente uomo ». — Intorno agli stessi lavori sul sangue A. von Kölliker scrisse allo stesso Bizzozero: « Voi siete la « luce che rende chiaro tutto ».

Furono questi stessi studi che portarono alla scoperta del terzo elemento morfologico del sangue: le piastrine (56, 57, 58, 65, 66, 78).

Ai vaghi accenni, già espressi da vari autori sull'esistenza di altre parti morfologiche costitutive del sangue, oltre i globuli rossi e bianchi, Egli sostituì la dimostrazione dell'esistenza di un vero elemento morfologico nel sangue circolante. E dall'esistenza di questo elemento corse genialmente alla verifica della parte, diversa nei due processi, che lo stesso elemento ha nella formazione del trombo bianco e nella coagulazione. Mirabili e feconde scoperte queste, il merito delle quali non vien certo scemato dalle controversie cui hanno dato luogo, nè dai dubbi che tutt'ora rimangono attorno a taluni punti fondamentali, che alle questioni stesse si riferiscono.

È questo un fatto che si ripete per tutte le scoperte: nessuna di esse, per quanto fondamentale, può mai dirsi che chiuda definitivamente una questione; è caratteristico, anzi, di tutte le scoperte, che rappresentano un passo nel progresso della scienza, di non essere altro che punti di partenza di altri studi e di altre conquiste. Riguardo alle piastrine, ad esempio, mentre da una parte sono ancora problema aperto la loro origine ed il loro reale significato quali elementi morfologici autonomi, dall'altra non tutti i dubbi sono chiariti nel riguardo della parte che esse hanno nella formazione della fibrina, sia in condizioni fisiologiche che patologiche, dovendo noi riconoscere che anche i globuli rossi in questi processi non si mantengono assolutamente indifferenti.

***

Alla mente di Giulio Bizzozero, sempre intenta a tutto quanto aveva interesse col progresso della scienza, non poteva sfuggire l'importanza fondamentale degli studi, svoltisi dopo il 1880, sulle modalità di neoformazione degli elementi e sopra tutto sulla cariocinesi. In quegli studi Egli intravide tosto la chiave per la soluzione di fondamentali problemi di fisiologia

e di patologia. Come si giovò di quella nuova conoscenza per la dimostrazione del processo di neoformazione dei globuli rossi, così, allargando le ricerche e valendosi dell'opera di molti e valenti collaboratori, non tardò a valersi di quell'argomento morfologico per la concezione e la soluzione di problemi più vasti.

Dall'osservazione di dettaglio risalendo a studi di carattere più generale, dopo aver dimostrato che i nodi leucemici non sono soltanto semplici depositi di leucociti, ma centri di proliferazione (67), e che nelle ghiandole linfatiche sifilitiche e nei focolai di suppurazione vi ha pure una moltiplicazione di linfociti (71), impostò, colla collaborazione del Vassale, la questione generale del modo di comportarsi degli elementi ghiandolari nella funzione. È con questi studi che Bizzozero ha potuto stabilire che le ghiandole a secrezione amorfa, dal punto di vista del contegno degli epiteli nella funzione, si possono dividere in due categorie: in quella delle ghiandole in cui la funzione è seguita da rigenerazione fisiologica degli epiteli; in quella in cui essa è scarsissima o nulla. Alle ghiandole con rigenerazione attiva dei proprii elementi, Egli potè ascrivere le ghiandole sebacee, le fossette mucipare dello stomaco, le ghiandole tubulari dell'intestino e dell'utero: tutte quelle ghiandole infine che si possono considerare quali semplici insaccamenti della rispettiva mucosa. Alle altre ghiandole, in cui la rigenerazione cellulare è mancante o quasi nulla, ascrisse il pancreas, le ghiandole sudorifere, le ghiandole lacrimali, il fegato, il rene, le ghiandole albuminose, le mucose semplici e composte e forse anche le ghiandole gastriche. È ancora da queste ricerche che per la ghiandola mammaria fu stabilito che mentre il suo aumento durante ogni gravidanza ha luogo per un vivace processo di mitosi tanto dell'epitelio delle vescicole quanto di quello dei condotti escretori, durante l'allattamento, invece, non si ha alcun indizio di scissione diretta od indiretta; il che vorrebbe dire che la formazione del latte non è legata a perdita di elementi epiteliali.

L'epitelio del tubo gastroenterico e le ghiandole tubulari

furono argomento di speciali e perseveranti studi del Bizzozero: in una serie di note, che rappresentano il lavoro di parecchi anni, Egli fu condotto alla conoscenza di una lunga serie di fatti di dettaglio, i quali valsero a correggere e modificare dati precedentemente ammessi così dal punto di vista morfologico che funzionale. Ad esempio, mentre nella maggior parte degli epiteli gli elementi, che stanno moltiplicandosi per scissione, e gli elementi giovani si trovano nello spessore stesso dello strato epiteliale, nell'epitelio dello stomaco e dell'intestino non si scorgono che elementi adulti: gli elementi giovani e quelli che stanno moltiplicandosi per scissione si trovano soltanto nel fondo delle fossette gastriche o delle ghiandole di Lieberkühn. Nelle fossette e nelle ghiandole sta adunque il focolaio di rigenerazione dell'epitelio gastro-enterico, e le cellule epiteliali ivi prodotte devono, strisciando colla estremità inferiore sulla superficie su cui sono impiantate, fare un non piccolo tratto per arrivare sulla mucosa, ove termineranno la loro vita. Perciò quando l'epitelio intestinale per processi patologici, ad esempio nel colera, è andato perduto per larghissimi tratti, è dalle ghiandole di Lieberkühn che ha luogo, in breve tempo, la sua rigenerazione.

Fu ancora seguendo l'idea direttiva fondamentale sul modo di comportarsi degli elementi nei processi di accrescimento e di rigenerazione che, estendendo lo studio ai diversi tessuti, arrivò a determinare altre leggi fondamentali e generali.

Considerando in modo sintetico l'accrescimento dei tessuti nell'organismo, particolarmente tenuto conto del modo di comportarsi dei loro elementi cellulari, Egli potè classificare gli stessi tessuti in tre gruppi. — Appartengono al primo gruppo quei tessuti i cui elementi continuano a moltiplicarsi per tutta la vita dell'individuo, dando così luogo ad una continua rigenerazione; *tessuti ad elementi labili:* vi apparterrebbero i parenchimi delle ghiandole secernenti elementi morfologici (milza, midollo delle ossa, ghiandole linfatiche, ovaie, testicolo), gli epitelii di rivestimento ed i loro insaccamenti ghiandolari, come le fossette mucipare dello stomaco, le ghiandole tubulari

dell'intestino e dell'utero, le ghiandole sebacee. — Appartengono al secondo gruppo quei tessuti i cui elementi si moltiplicano per scissione fino alla nascita, o anche qualche tempo dopo la nascita, quando cioè gli elementi stessi hanno già assunto i loro caratteri specifici (fibre muscolari liscie, cellule connettive e loro derivazioni, ghiandole a secrezione amorfa): a questo gruppo diede nome di *tessuti ad elementi stabili*. — Al terzo gruppo, o ad una suddivisione del secondo, apparterrebbero il tessuto muscolare striato ed il nervoso, che Egli chiamò *tessuti ad elementi perenni*.

Di questi stessi criteri Giulio Bizzozero si valse per risolvere problemi di patologia di fondamentale importanza, e sopratutto quelli della rigenerazione patologica dei tessuti. Il lavoro compiuto in questo campo da Lui e dai suoi allievi è veramente straordinario. Nella preparazione di questo materiale ha potuto apparire non abbastanza chiara l'idea direttiva e coordinatrice; i singoli lavori, anzi, hanno potuto sembrare lavori di dettaglio, di contributo morfologico; mentre invece, come sempre, nella sua mente era lucida la finalità cui dovevano tendere questi sparsi, apparentemente slegati e modesti contributi.

Forse in nessun altro ordine di ricerche come in queste emerge l'attitudine del Bizzozero alle sintesi più elevate. Se si esamina la sua produzione scientifica, può fare impressione questo che Egli ben difficilmente, forse mai, si lascia trasportare a sintesi di carattere generale, mettendo anzi sempre in evidenza il carattere eminentemente analitico dei suoi studi: ma anche questa qualità era certo altra fra le manifestazioni del suo forte volere. Egli sapeva come sia tendenza dei giovani quella di abbandonarsi a disquisizioni dottrinali con pretesa di generalizzare e di teorizzare. Anche in questo volle essere maestro, dimostrando, più coll'esempio costante, che colla parola, come nella scienza l'argomentazione debba essere costantemente legata ai fatti obbiettivi, quali si osservano e si dimostrano. Forse per la prima volta nell'ordine degli studi, che qui abbiamo toccato, Egli, dopo avere radu-

nato avanti a sè l'ingente e necessario materiale di analisi, assurse a concetti sintetici di ordine generale, sempre però colla caratteristica del rigore logico, che non ammette deduzioni se non in rapporto colla evidenza dei fatti.

È particolarmente nel memorabile discorso pronunciato al Congresso Internazionale Medico di Roma nel 1894 (81), che noi troviamo documentata la geniale attitudine di Giulio Bizzozero alle elevate sintesi dottrinali. In tale discorso, dopo avere in tutti i dettagli analizzato il problema dell'accrescimento e della rigenerazione fisiologica e patologica, Egli pone la questione tanto complicata e controversa delle leggi, che regolano quei processi. Veduto in quale maniera le parti crescono e si rigenerano, ha voluto andare un passo più in là ed investigare quale parte in questi processi abbiano l'afflusso dei materiali nutritizi, quale l'influenza dei nervi, quale le proprietà *insite* negli elementi stessi dei tessuti. Ricordate le teorie del Virchow, del Cohnheim, del Wagner, illustra magistralmente, basandosi su esperienze sue e degli allievi, quelle singole questioni, compresa la questione dei nervi trofici: tenuto conto dei numerosi documenti di fatti, sottoscrive alla sentenza di Virchow, che ciascuna parte del corpo rappresenta una molteplicità di piccoli centri attivi, od elementi, e che non esiste alcun centro anatomico, da cui vengano guidate tutte le attività del corpo. Lucido e mirabile, perchè appunto basato sul rigore logico dei fatti nuovi, è il pensiero scientifico espresso alla fine di quel discorso: « Non valendo alcuna alterazione di circolo o « di innervazione a produrre una proliferazione qualsiasi, le « proliferazioni irritative non si possono concepire altrimenti « che colla dottrina del Virchow: come conseguenza cioè di « un' azione esercitata direttamente sugli elementi. Per quanto « numerose e complicate siano le aggregazioni di elementi, « che costituiscono una parte, e per quanto stretti e molteplici « siano i rapporti vascolari e nervosi che li uniscono fra di « loro e cogli elementi delle altre parti dell'organismo, tut« tavia vasi e nervi non possono costituire che l'ambiente. Chi « vive, chi risente l'azione degli irritanti, chi vi reagisce è « sempre l'elemento ».

Dal punto di vista storico, questo discorso di Giulio Bizzozero, nel quale ebbe anche in mente di mettere nella giusta luce l'opera degli studiosi italiani, può considerarsi quale punto culminante dell'attività sua nella ricerca. Corrisponde presso a poco a quest'epoca il nuovo orientamento della sua azione negli studi. È da questo punto, infatti, che, coll'attività e coll'entusiasmo di un apostolo, Bizzozero si è indirizzato agli studi ed alle applicazioni dei principii igienici. Si disse, ed io pure l'ho affermato, che questo nuovo orientamento sia stato determinato da insorta malattia oculare. Può essere che la constatata impossibilità di sopportare a lungo la fatica di una continuata osservazione microscopica, per insorta coroidite, sia stata la causa determinante di quel nuovo orientamento. È però certo che questo nuovo orientamento si verificò in Lui in modo affatto naturale, quasi in continuazione di studi precedenti e del pensiero, che sempre lo dominò, « che la scuola « non debba essere solo intenta alla ricerca del vero, ma sì « anche all'applicazione di ogni scoperta al benessere dei nostri « simili », fermo nell'idea che il rinnovamento sociale sicuramente progressivo debba essere innanzi tutto a base di rinnovamento igienico.

Riguardo a preparazione del nuovo orientamento, sono da ricordare lavori di ogni fase della sua vita. Per esempio la nota « Sui provvedimenti contro la trichina » (46), nota di carattere igienico comunicata all'Istituto Lombardo nel febbraio 1879; gli « Studi sui microfiti dell'epidermide umana normale » pubblicati nel 1884 (64); la dimostrazione da lui data della presenza di bacteri nelle ghiandole rettali e nelle ghiandole gastriche del cane, contenuta in una nota da lui pubblicata nel 1885; un'opportuna modificazione da lui suggerita per la verifica dei microrganismi nei tessuti (1884); la conferenza « Il vino e la salute » che Egli tenne a Torino nel 1880 (52), sono altrettanti documenti che dimostrano la sua preparazione anche agli studi microbiologici.

Che siasi trattato non di un improvviso accidentale mutamento, ma di maturata evoluzione, è luminosamente provato

dal discorso inaugurale da lui letto all'apertura dell'anno accademico 1883-84 nell'Università di Torino su « La difesa della « società dalle malattie infettive » (62). Vi è in quel discorso un completo programma di rinnovamento igienico, che, sebbene dettato quasi da un ventennio, è tutto vero anche attualmente. A parte i concetti legislativi da lui allora formulati, e che racchiudono un vero programma di difesa sociale, con quanto entusiasmo fin da allora entrasse nel cuore delle questioni igieniche, noi ce ne possiamo convincere rileggendo la calda perorazione di quel discorso:

« Voi udite, e udrete sempre più, parlare di questioni so- « ciali. Il nostro tempo, tempo di libera discussione, ne ha « messe a galla parecchie; propugnate le une da apostoli di « buona fede e di rette intenzioni, sostenute le altre da falsi « profeti, che se ne fanno arma a predare più in alto, sorretti « dagli omeri della credula plebe! Imparate a distinguere il « grano dal lolio. Ricordate che quella, ond'io vi ho intratte- « nuti, è la prima delle questioni sociali, perchè interessa « tutte le classi e tutti gli individui che le compongono, e « perchè minor mortalità vuol dire minori malattie e maggiori « gioie, e queste alla lor volta significano un aumento di la- « voro, di moralità, di agiatezza. La meta è lontana. Voi tro- « verete coalizzate contro di voi le forze dell'ignoranza, del- « l'affarismo, dei pregiudizi, dell'inerzia. Non importa: studiate, « combattete, perseverate! Molti degli ideali, onde è ricca la « vita universitaria, voi li vedrete pur troppo impallidire nella « prosa della vita cittadina. Ma che almeno non vi manchi la « fede nell'ideale più alto: la fede in un progresso indefinito « che assicuri a questa nostra società umana la libertà e la « scienza ».

Nè Egli si illudeva che gli effetti utili potessero conseguirsi col solo promulgare nuove leggi. « Ricordiamoci, Egli ha pro- « clamato, che non basta mutare le leggi per ottenere gli « effetti che è nell'intenzione di tutti di conseguire! Se vi è « legge che per dar frutto abbia bisogno della convinzione « generale che essa è utile e necessaria e che è nell'interesse

« di tutti di procurarne l'applicazione, è appunto quella di « una legislazione sanitaria che porta la sua azione nell'intimo « della famiglia. È indispensabile che ognuno di noi sia per« suaso che nel prevenire le malattie molto si può quando « fermamente si voglia; è necessario che ogni individuo si « faccia alleato degli esecutori della legge ».

L'apostolato di Giulio Bizzozero in quest'ultima fase della sua vita è tutto inspirato e diretto da taluni principii fondamentali. Primo, che l'uomo non è più, come fu sempre in passato, una vittima impotente di fronte alla malattia ed alla morte: egli può premunirsi contro tutte quelle malattie accidentali, che tanto di frequente lo spengono innanzi tempo, e riuscire così a prolungare la propria vita fino a quegli estremi limiti che alla sua specie ha assegnato la natura. Secondo, la necessità di far opera perchè nel nostro paese venga promulgata una legislazione igienico-sociale corrispondente a quei principii di difesa. Terzo, il bisogno dell'educazione igienica popolare e di ottenere che i principii di igiene si diffondano quali principii di educazione nella famiglia, nelle scuole, nelle officine, nelle caserme, negli ospedali, nelle carceri, irradiando la loro benefica influenza su ogni manifestazione della vita del paese.

Non è il caso che io mi soffermi a documentare come Egli abbia saputo tradurre in atto questi principii direttivi. Fu opera immane la sua; giacchè non vi ha questione igienica, che Egli non abbia trattato con quella lucidezza di mente, con quella praticità, insieme a rigore di scienza, che era nella sua natura. Parlano in questo senso la sua partecipazione alla fondazione della Società Piemontese di Igiene; la sua collaborazione diretta alla promulgazione della legge sulla tutela dell'igiene e della sanità pubblica, legge invidiataci anche da stranieri; la lunga, costante sua opera nel Consiglio Superiore di Sanità; la parte attiva che ebbe sempre nel preparare e discutere le leggi sanitarie, che ebbero vita in quest'ultimo decennio; gli innumerevoli articoli popolari, che su argomenti di igiene pubblica Egli andò pubblicando su giornali scien-

tifici e politici; le speciali pubblicazioni igieniche che hanno valore di monografie.

L'opera di Giulio Bizzozero diretta al rinnovamento igienico, con intenti di rinnovamento sociale, fu così feconda che a quest'ora non saprebbesi dire se Egli più eccella quale maestro e cultore di scienza, oppure quale apostolo dei più severi principii di igiene.

È da augurarsi che una mente intelligente, sorretta da pensiero affettuoso, possa raccogliere ed ordinare tanta e così preziosa manifestazione dell'attività di Giulio Bizzozero indirizzata all'igiene.

***

Il pensiero di Giulio Bizzozero, già ricordato, che la scuola non deve essere solo intenta alla ricerca del vero, ma sì anche all'applicazione di ogni scoperta al benessere dei nostri simili, ebbe altre manifestazioni, aventi per scopo la popolarizzazione del pensiero scientifico e l'applicazione pratica dei principii di scienza. Il « Manuale di Microscopia clinica », la cui prima edizione ebbe la luce nel 1879, e che, dopo esser stato tradotto in tutte le lingue del mondo civile, trovasi ora in Italia alla quinta edizione, non poco ha contribuito a rendere popolare l'applicazione del microscopio alla diagnostica medica, per la chiarezza dell'esposizione, per l'esattezza dei dati e per la ricchezza di fatti che vi si trovano raccolti. È questo veramente un libro di eccezionale valore per la chiarezza dell'esposizione e per la ricchezza dei fatti che vi si trovano raccolti. Altra geniale manifestazione della stessa tendenza del Bizzozero, è quel prezioso istrumento — il cromocitometro — che dà modo di determinare con rapidità e con relativa precisione il contenuto emoglobinico del sangue e la quantità dei globuli rossi. Altri strumenti ed apparecchi vennero ideati e diffusi collo stesso scopo e che forse hanno un qualche vantaggio di più facile maneggio; però, riguardo alla precisione della determinazione, al cromocitometro rimane sempre una preminenza.

***

Questi rapidi cenni sono ben lontani dal dare un' idea adeguata e degna di tutta l'opera scientifica ed umanitaria di Giulio Bizzozero. Basti dire che in queste rapide note, solo indirizzate a fissare la mente sui punti più salienti di quell'opera, mentre di molti lavori venne solo ricordato il titolo, di altrettanti, per l'argomento speciale trattato, non si è fatto menzione. A questi ultimi, che pure han rappresentato un passo nel progresso della scienza, appartengono i lavori seguenti: Sullo sviluppo del glioma secondario del fegato (25); Sulle alterazioni del tessuto muscolare in seguito al taglio dei nervi, in collaborazione con C. Golgi (30); Contributo allo studio della struttura degli epiteliomi (31); Sulla struttura delle ghiandole linfatiche (34); Sopra la membrana limitante interna della sierosa (37); Sulla tubercolosi della cute (35); Studi sui tumori primitivi della dura madre, in collaborazione con C. Bozzolo (36); Crup e difterite (40); Contribuzione all'anatomia patologica della difterite (41); Sulla struttura e sui linfatici delle sierose umane, in collaborazione con G. Salvioli (43); Sullo stroma dei sarcomi (45); Della trasfusione del sangue nel peritoneo e della sua influenza sulla ricchezza globulare del sangue circolante, in collaborazione con C. Golgi (51); Sul significato diagnostico degli epiteli polmonari nello sputo (53); ecc. ecc.

È tutto soppresso l'elenco delle pubblicazioni igieniche!

***

Se l'influenza di Giulio Bizzozero fu feconda in quanto ha così potentemente contribuito al progresso della scienza, sia coll'opera personale, sia con quella degli allievi da lui direttamente indirizzati, quasi altrettanto grande può dirsi l'influenza sua in quanto ha dato modo di raccogliere e coordinare la produzione scientifica di tutti gli studiosi di scienze mediche in Italia in un periodico scientifico. Come ho accennato, Egli

fondò nel 1876 quest'*Archivio per le Scienze mediche*, che, oltre il valore quale raccolta, ne ebbe uno ancora più grande, di fare cioè conoscere ed apprezzare diffusamente all'estero una scuola medica italiana con indirizzo positivo e sperimentale. Giulio Bizzozero ottenne questo scopo, collo scrupolo grande che Egli ebbe di impedire che l'indirizzo del periodico deviasse dalla linea severa che aveva tracciato. Malgrado una certa prevalenza data ai lavori fatti nel suo Istituto, Egli non può esser tacciato di esclusivismo, chè anzi Egli accolse sempre liberalmente i lavori di quegli studiosi che nel nostro paese mano mano andavano maturando. L'indice dell'*Archivio per le Scienze mediche* annesso al volume ventesimo pubblicato nel 1896, ne dà prova di questa larghezza di intendimenti. Non v'ha Università italiana, si può dire, non v'ha istituto scientifico del nostro paese che non figuri in quell'elenco. Chi consideri ora il giornale di fronte allo stato attuale degli studi in Italia, può trovare che esso non corrisponde più perfettamente; ma ciò non può impedire di riconoscere la sua grande importanza nell'epoca in cui fu fondato, avendo allora veramente riempito una lacuna nella scienza del nostro paese. È da augurarsi che la scomparsa della mente direttiva di Giulio Bizzozero non porti con sè anche la fine di un periodico che ha tanti titoli di benemerenza; ma che esso venga continuato, pure eventualmente modificato a seconda delle esigenze create dal sorgere di altre branche di scienze e della loro specializzazione.

***

Alla vita di Giulio Bizzozero, spentosi a cinquantacinque anni, meravigliosamente intensa per la produzione scientifica personale e per quella dei suoi allievi che lavorarono sotto l'impulso del suo pensiero, e per le profonde traccie che Egli lascia nella storia della medicina, corrisponde la sua carriera rapida e fortunata. Sarebbe non storicamente esatto se a queste parole si volesse attribuire un significato convenzionale nel senso che il successo, che Egli ha avuto, sia da riferirsi es-

senzialmente alle condizioni favorevoli d'ambiente da lui trovate. Anche il successo, che Egli ebbe, fu tutto legato alle qualità della sua mente, la quale fu lucida, geniale, ordinata, tale per cui Egli, come fino dall'inizio ha potuto vedere la meta che voleva raggiungere e scegliere la via ed i mezzi necessari, nulla lasciando mai all'impreveduto, così non ebbe le esitazioni degli esordi nelle indagini scientifiche ed entrò francamente nella carriera, giammai perdendo la chiara visione dei suoi obbiettivi. La sua vita quotidiana fu costantemente subordinata a quel rigore di logica che per Lui fu l'imperativo categorico nella scienza.

Se la sua carriera fu rapida e fortunata, lo fu per le sue qualità eccezionali di mente, per la tempra del suo carattere, per l'abnegazione nell'agire che mai gli permise di divagare o sostare.

La sua carriera rapida e fortunata però non fu senza ostacoli, nè gli mancarono quelle difficoltà e quegli ostacoli che sempre trovano gli innovatori. Furono ostacoli così di scienza come di carriera, che avrebbero fiaccate tempre meno forti, sopraffatte intelligenze meno nutrite, vinti caratteri meno resistenti.

Laureatosi a Pavia il 5 giugno 1866, all'età di soli vent'anni, a ventuno, dopo la campagna di quell'anno quale medico di battaglione, assunse colla direzione del Laboratorio di Patologia Generale, primo fondato in Italia nel 1861 per opera di P. Mantegazza, la supplenza dell'insegnamento di Patologia Generale nella stessa Università di Pavia. Se può fare meraviglia che un giovane a ventun'anni, appena laureato, già abbia potuto occupare una cattedra di così grande importanza, non può dirsi però che questo sia avvenuto senza qualche ostacolo. La Facoltà Medica di Pavia, nella quale per opera del Tommasi, Oehl, Mantegazza, già era iniziato il rinnovamento scientifico, non poteva opporre resistenza al pensiero scientifico del giovane che il Mantegazza aveva proposto per sostituirlo, ma fu allarmata per l'età troppo giovanile del Bizzozero. Per vincere le resistenze opposte, occorse la ferma convinzione del Mante-

gazza sul valore del giovane e l'intervento dell'autorità del Ministro: fu così che il Mantegazza ebbe per successore Giulio Bizzozero, nel quale egli, fin d'allora, aveva intuito il grande scienziato.

A ventisett'anni conseguì, col titolo di ordinario, in seguito a concorso, la cattedra di Patologia Generale in Torino. Anche qui, e più che mai, dovette mettere a cimento la sua vigorosa tempra di uomo e di scienziato. Se l'ambiente dell'Università torinese fra i più giovani non poteva dirsi del tutto impreparato alle dottrine della nuova scuola medica, giacchè il Lieben per la chimica, il Lessona per la zoologia, il Moleschott per la fisiologia avevano mostrata la scienza nel suo reale aspetto, l'ambiente fra i più avanzati negli studi e fra i medici era invece ostile: troppo vive erano ancora le tradizioni di una patologia inspirata ai preconcetti del vitalismo, perchè vi potesse trovare facile accoglimento chi, nel modo più ardito, vi portava la bandiera dello sperimentalismo. In Torino, lo dicono i cronisti, ancora si assisteva allo spettacolo di insegnanti universitarii che diffondevano fra allievi e medici col facile dileggio la sfiducia nella medicina scientifica, e mettevano in ridicolo ogni nuova idea, ogni nuovo trovato. Occorse tutta l'efficacia dell'azione del Bizzozero, colla logica stringente delle sue argomentazioni, col rigorismo del metodo, colla chiarezza della sua esposizione didattica per vincere quelle resistenze; ma fu opera di anni. Furono sopra tutto i giovani che primi compresero il valore del maestro, soggiogati dalla parola sua, dall'arte meravigliosa che Egli possedeva di coordinare i fatti, dalla semplicità precisa nel descrivere gli esperimenti. « Così, come disse un suo biografo, « mentre fremeva attorno a Lui ed ai compagni suoi il sordo « rumore delle diffidenze, Egli vedeva salirgli intorno le calde « simpatie degli studenti. Il lievito della sua parola e del « suo esempio agiva sul buon mosto della gioventù studiosa « pronta a comprendere e ad amare il maestro, lieta di difen« derlo. Le opposizioni caddero ad una ad una, e parecchi degli « antichi avversari bussarono alla porta del gabinetto del gio« vane lombardo per chiedergli consiglio ».

Sono documenti delle resistenze incontrate a Torino e della lotta, che vi dovette sostenere, le difficoltà incontrate per avere un laboratorio. La revocata concessione di due locali in altro istituto, dopo un anno costrinse Bizzozero a lavorare, con un gruppo di allievi, nella stessa sua casa: nel 1876 gli venne concesso, con dote governativa, un piccolo Laboratorio in un vecchio convento; ma solo nel 1893, dopo vent'anni di insistenze e di un'azione scientifica, quale abbiamo veduta, ottenne un Istituto degno della sua opera e dell'Università di Torino.

All'innovatore non potevano mancare, insieme alle opposizioni ed alle resistenze di carattere scientifico, anche le manifestazioni ostili, espressioni di saltuarie, incoscienti eccitazioni di una parte della studentesca. Ma neppure queste manifestazioni, come non turbarono la sua serenità, lo fecero deviare di una linea da ciò che Egli credeva giusto e vero.

***

Le note che caratterizzarono Giulio Bizzozero quale scienziato, quelle sopratutto di essere scrupolosamente vero, di nulla concedere mai alle apparenze, di rifuggire dalle formule dogmatiche, del lavoro attivo, senza tregua, ma sempre sapientemente ordinato, pure caratterizzarono l'uomo nella vita privata.

Anche nella vita privata e nella famiglia si governava sempre col criterio più scrupoloso del giusto e dell'onesto. Nella famiglia egli amava quello stesso ordine, quella stessa disciplina che tendeva ad ottenere nei colleghi e nel Laboratorio, ed era il primo ad osservare le massime della cui verità era convinto.

Nell'ultimo periodo della sua vita, forse perchè ritemprato nel crogiuolo dell'esperienza e dalla conoscenza più profonda degli uomini, Egli aveva molto perduto di quella combattività, alla quale sono dovute alcune delle manifestazioni del periodo giovanile, dimostrando una remissività che parve persino eccessiva. Però, chi più attentamente ha seguito l'evoluzione del

suo pensiero, ha dovuto convincersi che quell'apparente eccesso di longanimità era effetto di un modo elevato di considerare le qualità e le attività umane: dominato dal pensiero che per raggiungere i più alti ideali di progresso si richieda l'opera intellettuale di tutti, Egli, anelante sempre al progresso, vedeva la necessità di utilizzare, coordinandole, tutte le forze vive, tutte le attività ed avrebbe creduto colpa governarsi in guisa che qualcuna delle forze, anche di elementi in apparenza discordanti, potesse essere deviata. Fu certo seguendo quest'ordine di idee che in una solenne occasione esortava ad astenersi da quella forma di polemica astiosa che irrita chi invece dovrebbe esser persuaso, e che dinanzi ai profani può far dubitare della sincerità delle intenzioni e della serietà delle promesse.

Con tali doti, si può facilmente comprendere quale influenza Giulio Bizzozero abbia potuto esercitare sui Colleghi tutti e particolarmente su quelli della Facoltà medica di Torino: su questi anzi la sua influenza fu così grande, che potè dirsi, e con ragione, che la Facoltà medica Torinese si imperniasse in Lui. Ed era giusto; perchè nessuno più di Lui era dominato dall'idea di tenere unita e compatta la Facoltà, perchè solo così, nella sua mente, essa avrebbe potuto mantenere il prestigio necessario per esercitare un'azione benefica sull'andamento degli studi.

L'azione sua nella famiglia, nella Facoltà, tra i colleghi, tra gli allievi, nei consigli pubblici così altamente benefica e feconda Egli esercitò, non per imposizione autoritaria, ma per consenso unanime, in quanto che si vedeva in Lui la costante aspirazione al bene.

La vita intima di famiglia seppe crearsela tranquilla e felice. Ebbe il conforto di una compagna che seppe comprenderlo e che con intelletto elevato, unito ad eccezionale dolcezza, Lo sorresse ed aiutò nell'attività sua e nello svolgimento del suo pensiero scientifico ed umanitario. I due figli, Enzo e Gino, che allietarono la famiglia, hanno già dato sicura prova di volere e sapere tener alto il prestigio del nome paterno.

Giulio Bizzozero spegnevasi a Torino la sera dell'otto aprile di quest'anno: l'ultimo suo respiro venne raccolto dalla moglie, dai figli, dai più affezionati colleghi ed allievi.... Se la sua opera personale fu troncata, rimane il suo pensiero scientifico, che sarà ancora sicuramente fecondo nella scienza medica per il bene del nostro paese.

C. Golgi.

ELENCO

delle pubblicazioni scientifiche di GIULIO BIZZOZERO

---

1. Della distribuzione dei canali vascolari nelle ossa lunghe dei batraci. Primo lavoro di Bizzozero fatto nel Laboratorio di Fisiologia diretto dal Prof. Oehl (*Arch. per la Zoologia*, vol. II, 1862).
2. Studi comparativi sui nemaspermi e sulle ciglia vibratili (*Annali universali di Medicina*, vol. CLXXXVII, 1864).
3. Di un tumore a fibro-cellule degli emisferi cerebrali (*Archivio italiano per le malattie nervose*, vol. I, 1864).
4. Delle cellule cigliate del reticolo malpighiano dell'epidermide, delle mucose e dei cancroidi (*Annali univ. di Medicina*, vol. CXC, 1864).
5. Sui corpuscoli semoventi del midollo delle ossa. Comunicazione di Mantegazza al R. Istituto Lombardo (*Rendiconto del R. Istituto Lomb.*, vol. II, 1865).
6. Di un nuovo modo di sviluppo delle concrezioni calcaree nella cavità cranica (*Archivio ital. per le malattie nervose*, vol. II, 1865).
7. Sulla neoformazione del tessuto connettivo e sulle cellule semoventi (*Il Morgagni*, 1866).
8. Di un caso di tubercolosi peritoneale a tubercoli peduncolati (*Giornale della Società di scienze matematiche, fisiche e biolog.*, 1866).
9. Casi rari di anatomia patologica (1866).
10. Sulla struttura dei tubercoli prodotti per inoculazione (*Rendiconti del R. Ist. Lomb.*, vol. IV, 1867).
11. Sul processo di cicatrizzazione dei tendini tagliati (*Annali universali di Medicina*, vol. CCIII, 1868).
12. Di alcune alterazioni dei linfatici del cervello e della pia madre (*Rivista clinica*, 1868).

13. Sul parenchima della ghiandola pineale (*Gazzetta medica italiana.* Lombardia, serie VI, vol. I, 1868).
14. Del microscopio e della tecnica microscopica. Manuale pei medici e per gli studenti, del dott. E. Frey, professore a Zurigo. Sunto con note (*Annali universali di Medicina*, vol. CCII, 1867).
15. Sulla vitalità degli elementi contrattili (*Il Morgagni*, 1868).
16. Nota critica sulla memoria del dott. Aufrecht intorno allo sviluppo del tessuto connettivo (*Il Morgagni*, 1868).
17. Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa. Due comunicazioni preventive (*Gazzetta medica italiana*, Lombardia, 1868-1869).
18. Sul midollo delle ossa (*Il Morgagni*, 1869).
19. Ueber den Bau der geschichteten Plattenepithelien (1870).
20. Sulla infiammazione. Rivista critica (*Il Morgagni*, 1870).
21. Sullo sviluppo del mollusco contagioso (con N. Manfredi) (*Rendiconti del R. Ist. Lomb.*, serie II, vol. III, 1870).
22. Sul mollusco contagioso (con N. Manfredi) (*Rivista clinica*, 1871).
23. Sulla struttura del tessuto tendineo. Due note preliminari (*Rendiconti del R. Ist. Lomb.*, serie II, vol. II, 1869 e vol. III, 1870).
24. Sulla struttura del tessuto tendineo (*Il Morgagni*, 1871).
25. Sullo sviluppo del glioma secondario del fegato (*Giorn. della R. Accademia di Medicina di Torino*, 1871).
26. Sui tumori. Rivista critica (*Il Morgagni*, 1871).
27. Sulla struttura del parenchima della ghiandola pineale umana (*Rendiconti del R. Istit. Lomb.*, vol. IV, 1871).
28. Sulla produzione endogena di cellule purulenti (*Gazz. medica italiana.* Lombardia, 1871).
29. Saggio di studi sulla cosidetta endogenesi del pus (*Gazz. medica italiana.* Lombardia, 1872).
30. Ueber die Veränderungen des Muskelgewebes nach Nervendurchschneidung (*Med. Jahrbucher*, 1872).
31. Beitrag zur Kenntniss des Baues des Epithelioms (*Med. Jahrbucher*, 1872).
32. Del rapporto che sta fra la struttura dei tumori e la natura del tessuto da cui prendono origine (*Giorn. della R. Accademia di Medicina di Torino*, 1872).
33. Prelezione al corso di Patologia generale nella Univ. di Torino (1873).
34. Sulla struttura delle ghiandole linfatiche (*Giorn. della R. Accademia di Medicina di Torino*, 1873).
35. Ueber die Tuberculose der Haut (*Centr. f. d. Med. Wissensch.*, 1873).
36. Studi sui tumori primitivi della dura madre (*Riv. Clinica*, 1873).
37. Ueber die innere Grenzschicht der menschlichen serösen Haute (*Centralblatt f. d. Med. Wissensch.*, 1874).
38. Sui rapporti del cervelletto colla fossa occipitale mediana (con C. Lombroso) (*Arch. per l'Antrop. e la Etnolog.*, vol. 3).
39. Di un caso di *perivaginitis phlegmonosa dissecans* terminata con la guarigione (*Giorn. della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1875).
40. Crup e difterite. Lezione (Torino, 1875).
41. Beiträge zur pathologischen Anatomie der Diphteritis (*Med. Jahrbucher*, 1876).

42. Sul mollusco contagioso (con N. Manfredi) (*Arch. per le scienze mediche*, vol. I, 1876).
43. Studi sulla struttura e sui linfatici delle sierose umane (con G. Salvioli), 2 memorie (*Arch. per le scienze mediche*, vol. I, 1876 e vol. II, 1878).
44. Delle iniezioni nelle vene di sostanze granulari (con G. Tizzoni) (*Gazzetta delle cliniche di Torino*, 1877).
45. Sullo stroma dei sarcomi (*Arch. per le Scienze med.*, vol. II, 1879).
46. Provvedimenti necessari contro la trichina.
47. Il cromo-citometro (*Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. XIV, 1879).
48. Ricerche sperimentali sulla ematopoesi splenica (con G. Salvioli) (*Arch. per le scienze med.*, vol. IV, 1880).
49. Sulle variazioni quantitative dell'emoglobina in seguito a sottrazioni sanguigne (con G. Salvioli) (*Arch. per le scienze med.*, vol. IV, 1880).
50. Sulla ematopoesi negli uccelli (con A. A. Torre) (*Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. XV, 1880).
51. Della trasfusione del sangue nel peritoneo e della sua influenza sulla ricchezza globulare del sangue circolante (con C. Golgi) (*Arch. per le scienze med.*, vol. IV, 1880).
52. Il vino e la salute. Conferenza (Erm. Loescher editore, Torino, 1880).
53. Ueber die diagnostische Bedeutung der Lungenalveolarepithelien im Sputum (*Centralbl. f. Klin. Medicin*, 1881).
54. Sulle variazioni di composizione del siero del sangue dopo il salasso (con C. Sanquirico) (*Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. XVI, 1881).
55. Sulla produzione dei globuli rossi del sangue nella vita estrauterina (Torino, 1881 e *Moleschott's Untersuchungen*, vol. XIII, 1881).
56. Di un nuovo elemento morfologico del sangue. Comunicazioni preliminari (*Giorn. della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1882).
57. Sulle piastrine del sangue dei mammiferi (*Gazz. degli Ospedali*, 1882).
58. Di un nuovo elemento morfologico del sangue e della sua importanza nella trombosi e nella coagulazione (Milano, ed. F. Vallardi, 1883).
59. Sulla produzione dei globuli rossi negli uccelli (con A. A. Torre) (*Arch. per le scienze med.*, vol. IV, 1880).
60. Die Blutplättchen im peptonisirten Blute (*Centr. f. d. med. Wissensch.*, 1883).
61. La difesa della Società contro le malattie infettive. Discorso inaugurale (*Annuario della R. Università di Torino per il 1883-84*).
62. Sulla produzione dei globuli rossi nelle varie classi di vertebrati (con A. A. Torre) (*Memorie della R. Accad. dei Lincei*, vol. XVIII, 1884 e *Virchow's Archiv*, vol. XCV, 1884).
63. Sulla produzione dei globuli rossi. Appendice al preced. lavoro (*Id.*).
64. Sui microfiti della epidermide umana normale (volume pubblicato dalla *R. Accademia di Medicina di Torino* per il giubileo di C. Sperino, 1884 e *Virchow's Archiv*, vol. XCVIII, 1884).
65. Sulla preesistenza delle piastrine nel sangue normale dei mammiferi (*Gazzetta degli Ospedali*, 1884).

66. Sul terzo elemento morfologico del sangue (*Gazz. degli Ospedali*, 1883).
67. Sulla natura delle produzioni leucemiche secondarie (*Arch. per le scienze med.*, vol. IX, 1885 e *Virchow's Archiv*, vol. XCIX, 1885).
68. Ueber das constante Vorkommen von Bakterien in den Lymphfollikeln des Kaninchendarmes (*Centralbl. f. d. med. Wissensch.*, 1885).
69. Sul consumo delle cellule ghiandolari nelle ghiandole adulte dei mammiferi (con G. Vassale) (*Gazzetta degli Ospedali*, 1885).
70. Ueber den Bau der geschichteten Pflasterepithelien (*Intern. Monatss. f. Anatomie u. Histologie*, vol. II, 1885).
71. Sulla scissione degli elementi nei focolai flogistici (con P. Canalis) (*Giorn. della R. Acc. di Medicina di Torino*, 1885).
72. Sul destino dei globuli rossi nella trasfusione di sangue defibrinato (con C. Sanquirico) (*Arch. per le scienze med.*, vol. IX, 1885).
73. Nuovo metodo per la dimostrazione degli elementi in cariocinesi nei tessuti (*Zeitschr. f. wiss. Mikroscopie*, vol. III, 1886).
74. Sulla produzione e sulla rigenerazione fisiologica degli elementi ghiandolari (con G. Vassale) (*Arch. per le scienze med.*, vol. XI, 1887 e *Virchow's Archiv*, vol. CX).
75. Nota d'appendice al precedente lavoro (*Id.*).
76. Ueber die Atrophie der Fettzellen des Knockeåmarks (*Arch. f. mikroscop. Anatomie*, vol. XXXIII, 1887).
77. Nouvelles recherches sur la structure de la moelle des os chez les oiseaux (*Arch. ital. de Biologie*, vol. XIV, 1889).
78. Sulle piastrine del sangue dei mammiferi. Nuove ricerche (*Arch. per le scienze med.*, vol. XV, 1891).
79. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroenterico e sui rapporti del loro epitelio coll'epitelio di rivestimento della mucosa (7 note negli *Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. XXIV, 1888, vol. XXVII, 1892 e vol. XXVIII, 1893; ediz. tedesca in 3 parti in *Archiv f. mikroscop. Anatomie*).
80. Il còmpito dell'igienista. Discorso (Torino, 1891).
81. Accrescimento e rigenerazione dell'organismo (*Arch. per le scienze med.*, vol. XVIII, 1894).
82. Influenza della temperatura e dell'afflusso sanguigno sull'attività produttiva degli elementi (con C. Sacerdotti) (*Giorn. della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1896).
83. La depurazione dell'acqua e i pregiudizi contro l'acqua bollita (Milano, F. Vallardi edit., 1896).
84. Le macchine da scrivere dal punto di vista dell'igiene (*Nuova Antologia*, 1897).
85. La vaccinazione e i suoi oppositori (*Rivista d'igiene e sanità pubblica*, 1897).
86. Il vaiuolo e la vaccinazione a Milano. Conferenza (*Giornale della R. Società d'Igiene*, 1898).
87. Il cittadino e l'igiene pubblica (*Nuova Antologia*, 1898).
88. Lo Stato e l'igiene pubblica (*Id.*, 1899).
89. L'igiene pubblica in Italia (*Id.*, 1900).
90. La dottrina dell'immunità secondo Behring (*Rivista d'igiene*, 1897).

91. Ciò che rende l'igiene alle nazioni (*Id.*, 1897).
92. La stabilità dei medici condotti (*Id.*).
93. L'infezione gonorroica (*Id.*).
94. La mortalità in Italia nel 1896-97 (*Id.*).
95. Le ultime ricerche sulla peste (*Id.*).
96. La difesa contro la peste (*Id.*, 1898).
97. Ancora a proposito di vaccinazione (*Id.* e 1899).
98. Pagine d'oro della vaccinazione (*Rivista d'Igiene*, 1899).
99. Istruzioni popolari per la prevenzione della tisi polmonare e delle altre malattie tubercolari (*Id.*, 1899).
100. La repressione dell'alcoolismo (*Id.*, 1889).
101. Contro la tubercolosi. Saggio popolare (Ed. Frat. Treves, Milano, 1899).
102. L'ufficio di sanità di Nuova York (*Rivista d'Igiene*, 1900).
103. La difesa internazionale contro i contagi (*Id.*).
104. Un nuovo metodo per la conservazione del latte (*Id.*).
105. Ueber die Reinigung des Trinkwassers durch Abkochen (*Centr. f. Bakter.*, vol. XXIX, 1901).
106. Manuale di microscopia clinica (5 edizioni, Milano, edit. F. Vallardi, dal 1879 al 1901).

Elenco dei titoli accademici.

Ecco, in ordine cronologico, un elenco dei titoli accademici conferiti a Giulio Bizzozero, e di taluno fra i più importanti uffici da lui occupati:

5 giugno 1866 (a venti anni). — Laurea di dottore in medicina presso la Università di Pavia, col premio Mateucci destinato ai laureandi che avessero conseguito i massimi punti in tutte le materie d'insegnamento.

21 luglio 1866. — Medico di battaglione di 2ª classe per il tempo di guerra.

Anno 1867. — Incaricato per l'insegnamento della patologia generale e della istologia presso la Università di Pavia, in sostituzione del prof. Mantegazza.

4 febbraio 1869. — Socio corrispondente dell'Istituto Lombardo di Scienze, Lettere ed Arti.

Anno 1872. — Socio dell'Accademia dei Lincei.

Anno 1873. — Professore ordinario di patologia generale presso la Università di Torino.

Anno 1876. — Fonda ed assume la direzione dell'*Archivio per le scienze mediche*, che continua per 25 anni.

27 settembre 1876. — Membro della R. Accademia di Agricoltura di Torino.

25 maggio 1879. — Socio residente della R. Accademia delle Scienze di Torino (al posto di Gaspare Gorresio).

23 settembre 1879. — Direttore del Gabinetto di Patologia generale dell'Università di Torino.

30 aprile 1882. — Membro del Consiglio Superiore della istruzione pubblica.

20 settembre 1884. — Direttore della Scuola Superiore di medicina e veterinaria di Torino.

22 ottobre 1885. — Rettore della Università di Torino.

1° maggio 1885. — Socio onorario dell'Accademia medico-chirurgica di Perugia.

10 dicembre 1885. — Socio corrispondente dell'Accademia Fisio-Medica Fiorentina.

9 aprile 1887. — Presidente onorario della Società Reale e Nazionale di medicina veterinaria.

18 ottobre 1887. — Membro del Consiglio Superiore di Sanità (nel qual ufficio venne ognora confermato, con incarico di presiederlo in diverse sessioni).

23 marzo 1888. — Membro dell'Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti.

30 settembre 1888. — Membro della Imperiale Accademia Germanica.

18 gennaio 1889. — Socio corrispondente della Società Medico-Chirurgica di Bologna.

28 giugno 1890. — Vice-Presidente della R. Accademia di Medicina di Torino.

30 luglio 1890. — Socio onorario della R. Accademia di Genova.

4 dicembre 1890. — Senatore del Regno.

9 marzo 1891. — Presidente della R. Accademia di Medicina di Torino.

20 dicembre 1891. — Membro dell'Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna.

17 novembre 1894. — Socio onorario dell'Associazione Medica Lombarda.

16 dicembre 1894. — Membro onorario della R. Accademia Medica di Roma.

Anno 1895. — Presidente della Società Piemontese d'igiene.

26 maggio 1895. — Socio corrispondente della *Psikalis medizinische Gesellschaft* in Wurzburg.

27 maggio 1896. — Socio onorario della R. Accademia di Scienze, Lettere ed Arti di Padova.

Anno 1897. — Col prof. Luigi Pagliani assume la direzione della *Rivista d'Igiene e Sanità pubblica.*

18 aprile 1900. — Socio corrispondente della *The New-York Medical Legal Society.*

2-9 agosto 1900. — Presidente d'onore del XIII Congresso internazionale di medicina tenutosi a Parigi.

14 novembre 1900. — Membro della Commissione Reale per accertare la situazione igienico-sanitaria-amministrativa dei Brefotrofi del Regno.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 11.

Clinica dermatologica della R. Università di Torino
(diretta dal Prof. S. Giovannini).

MICOSI FUNGOIDE E LEUCOCITOSI LINFATICA

OSSERVAZIONE

DEL

Dott. **V. ALLGEYER**
Assistente.

(Tav. IX e X)

La dermatosi descritta pel primo dall'Alibert nel 1835 col nome di micosi fungoide, sebbene accolta ormai stabilmente nel sistema dermatologico, non rappresenta ancora ai giorni nostri un'entità morbosa così ben definita, da potere sempre essere nettamente distinta da quelle altre malattie, che insieme con essa vennero da Kaposi comprese nello stesso gruppo dei così detti tumori sarcoidi. La mancanza di criterî esatti per una delimitazione precisa si fa sopra tutto sentire allorquando in un medesimo soggetto, accanto ad alcune lesioni proprie della micosi, se ne riscontrano delle altre di natura spiccatamente leucemica. Varia allora grandemente, a seconda delle scuole e a seconda degli autori, la classificazione di uno stesso caso. Ma anche senza che le due affezioni si compenetrino in questa maniera, può darsi che si intravveda fra di esse una certa affinità, in casi in cui nulla manca alla sintomatologia completa della micosi fungoide; tale mi sembra essere quello che ho potuto osservare recentemente in clinica.

Per questa ragione sopratutto e, se non fosse altro, per l'interesse speciale che offre lo studio di un qualsiasi caso di questa singolare e certo non frequente malattia, ho creduto di rendere note le seguenti osservazioni che ad esso si riferiscono:

Storia clinica. — P. C., contadina di Forno Rivara, di anni 40, venne ricoverata una prima volta in questa clinica nel gennaio del 1900 con un'affezione della pelle che occupava grandissima parte dell'ambito cutaneo.

Questa affezione presentava nel suo insieme un aspetto assai bizzarro, dato essenzialmente dall'intrecciarsi e dal confluire, nelle più svariate maniere, di infiltrati simili a nastri, un po' rilevati sul livello della pelle, alcuni di colore rosso vivo e trasudanti umidità, altri ricoperti di croste giallastre, altri infine rivestiti di squame secche.

Alla faccia non si notava che una rilevatezza discoide sul mento. Al collo gli infiltrati erano sì fittamente intrecciati da formare come un intricato reticolo, che a guisa di collare abbracciava questa regione in tutta la sua estensione. Sulla pelle del petto e su quella dell'addome le lesioni, un poco più distanti le une dalle altre, vi descrivevano in linee sinuose e variamente contorte come degli arabeschi. Le stesse figure si vedevano ripetute sul lato flessorio delle braccia e dell'avambraccio; ed in mezzo ad esse trovavansi alcune chiazze discoidi, ricôperte di squamette biancastre, dall'aspetto di chiazze tricofitiche. Alla parte posteriore degli arti superiori, alle coscie in tutta la loro estensione ed ai polpacci le lesioni erano più confluenti, e venivano a costituirvi delle chiazze larghe, irregolari, in parte rosse ed umide, in parte ricoperte da squame e da croste, interrotte soltanto qua e là da isole di pelle sana. Nelle altre parti la pelle presentava aspetto normale.

La pressione sugli infiltrati più sporgenti riusciva dolorosa. L'inferma lamentava pure sensazioni di freddo, specie nelle ore vespertine, ed un prurito assai intenso e veramente insopportabile quando era a letto.

All'infuori di questo la donna appariva in condizioni abbastanza buone di salute. Nulla d'anormale risultava dall'esame degli organi interni. La milza non era ingrossata, nè alla palpazione, nè alla percussione. Invece le ghiandole linfatiche accessibili alla palpazione erano quasi tutte più o meno ingrossate: così ai lati del collo esistevano alcune ghiandole della grossezza media di una nocciuola;

all'angolo mandibolare destro una grande come una noce, e di questo volume erano pure quelle che alle ascelle, ma più ancora alle regioni inguino-crurali venivano a formare dei pacchi abbastanza notevoli e sporgenti. Inoltre la ghiandola epitrocleare di destra aveva raggiunto il volume di un pisello.

Le orine non contenevano nè albume, nè zucchero.

La donna, prima della presente, non aveva avuto malattie di qualche importanza. Essa faceva risalire le prime manifestazioni dell'affezione cutanea a circa un anno addietro, manifestazioni consistenti da principio in macchie di colore rosso vivo sulla pelle dell'addome, del petto e delle coscie, e seguite di lì a qualche mese, in queste stesse regioni, da un'eruzione papulosa accompagnata da intenso prurito. Pochi giorni prima del ricovero all'ospedale, la malattia aveva subìto un improvviso e notevole aggravamento: le lesioni cutanee confluendo ed estendendosi anche agli arti superiori ed al collo avevano in breve assunto l'aspetto suddescritto e, quale nuovo sintomo, si era aggiunto della febbre.

Durante la permanenza dell'ammalata all'ospedale, ad onta delle cure, che, come vedremo, si esperimentarono, l'affezione conservò per alcuni mesi pressochè gli stessi caratteri. Le poche modificazioni che essa subì in questo tempo, erano date più che altro da continue alternative di lievi miglioramenti e peggioramenti: le croste, a seconda della maggiore o minore essudazione, si facevano ora più ora meno abbondanti, fino a scomparire anche del tutto: gli infiltrati stessi, alle volte si abbassavano e si attenuavano, alle volte si facevano più sporgenti; anzi in pochi punti circoscritti, sul collo, sulle coscie e sull'avambraccio, diedero luogo addirittura a dei tumoretti semisferici dall'aspetto di bottoni carnosi. Per tutto questo tempo la donna rimase amenorroica, l'ultima mestruazione avendo avuto luogo poco tempo prima dell'entrata in clinica. Ebbe febbre quasi continua.

All'avvicinarsi dell'estate veniva a delimitarsi nella regione crurale di sinistra un ascesso ghiandolare. Contemporaneamente nell'affezione cutanea si cominciò a notare — benchè da tempo l'ammalata non fosse più sottoposta a cura — un progressivo miglioramento. Si svuotò l'ascesso, ed il miglioramento procedette con rapidità sorprendente: di giorno in giorno gli infiltrati e con essi anche i tumori sopradescritti andarono abbassandosi, e finirono per essere riassorbiti completamente. La pelle ritornò pieghevole ed elastica; cessò il prurito ed anche la febbre. In breve non rimasero che delle leggiere pigmentazioni che segnavano fedelmente le lesioni preesistenti. E questo miglioramento si ripercosse su tutto lo stato

generale dell'ammalata. Apparendo allora completamente guarita, venne licenziata.

Nei primi giorni del novembre dello stesso anno la donna si ripresenta a noi nuovamente affetta da una malattia cutanea generalizzata, d'aspetto però alquanto diverso dalla precedente. Essa viene riaccolta in clinica.

Durante tutta l'estate e parte dell'autunno essa si era mantenuta sana ed aveva potuto attendere, senza inconveniente alcuno, ai faticosi lavori di campagna. Nei mesi di settembre e di ottobre erano pure ricomparse le mestruazioni. Solo quindici giorni prima del suo ritorno all'ospedale avevano cominciato a comparire le nuove lesioni cutanee.

Non esistono più infiltrati circoscritti elevantisi sul livello della pelle; ma a prima vista abbiamo l'impressione di un eczema cronico universale, umido o squamoso, a seconda delle regioni.

Al cuoio capelluto havvi abbondante desquamazione furfuracea. La pelle della faccia e del collo in tutta l'estensione sua, è uniformemente ispessita, arrossata, ruvida e ricoperta da fini squamette pitiriasiche. I movimenti delle palpebre e delle labbra per la rigidità della pelle sono resi difficili e lenti. Al petto, all'addome, alle spalle, agli arti superiori, alle natiche, alle coscie ed alle gambe nella loro parte posteriore, sono da per tutto identiche lesioni; simili ad un eczema umido confluente e trasudanti in gran copia, specie alle coscie, un liquido sieroso. Nella piegatura del gomito e nella regione poplitea esistono numerose ragadi sanguinanti. Le gambe ed i piedi presentano un leggiero grado di edema.

Queste le lesioni prevalenti: altre ve ne sono a localizzazione più limitata, consistenti in macchie minutissime ed in papulette dall'aspetto emorragico, ricordanti queste ultime le lesioni della prurigine. Tanto le une, quanto le altre sono numerosissime sul dorso delle mani, dei piedi e alla parte inferiore dell'avambraccio e delle gambe, regioni che appaiono tutte come punzecchiate. Le palme delle mani e le piante dei piedi sono invece ancora esenti da qualunque lesione. L'ammalata è febbricitante; persiste il prurito, ma è meno intenso di prima.

I pacchi ghiandolari inguino-crurali sembrano aumentati di volume e sporgono notevolmente, mentre le altre ghiandole conservano su per giù la grossezza sopra notata.

Durante questa seconda permanenza della donna in clinica, permanenza che fu di cinque mesi, periodi di febbre si alternarono irregolarmente con periodi di apiressia. La mestruazione ritornò ancora una volta, in novembre, ma poi non ricomparve più.

L'affezione cutanea cambiò più volte d'aspetto sotto ai nostri occhi. Così nelle prime settimane le lesioni or ora descritte migliorarono nel senso che le croste si distaccarono e le chiazze umide andarono lentamente prosciugandosi; però la pelle conservò il suo stato d'infiltrazione. Succedette una sosta di un mese circa, dopo la quale, in dicembre, la malattia man mano assunse la parvenza di una vera eritrodermia esfogliativa che in breve divenne universale, ed universale nel vero senso della parola, poichè nessuna parte del tegumento ne rimase risparmiata. La pelle in tutta la sua estensione si presentava diffusamente infiltrata, arrossata e ovunque soggetta ad una abbondantissima desquamazione, tanto abbondante da potersi paragonare a quella della più intensa psoriasi. Alla faccia sopra tutto, l'infiltrazione, e con essa la rigidità della pelle avevano raggiunto un grado notevole con produzione di un ectropion delle palpebre inferiori. Le mani erano tumide e le palme solcate da profonde ragadi si desquamavano a larghe falde; alle piante dei piedi lo strato corneo ispessito si era sollevato tutto quanto. Alle ascelle i peli erano del tutto scomparsi e al pube non ne rimanevano che scarsissimi. Arrivata a questo punto, la dermatosi in febbraio nuovamente migliorò: diminuì l'infiltrazione della pelle e con essa la desquamazione; scomparve completamente l'ectropion e la faccia assunse un aspetto del tutto normale. Quand'ecco in marzo sorsero in pochi giorni dei tumori semiglobosi del tutto identici a quelli precedentemente notati, uno al giugolo, due sulla fronte e due altri al cuoio capelluto, e tutti si rivestirono di grosse croste. Giunti verso la fine di marzo l'ammalata voleva ad ogni costo ritornare al paese; ma la sua uscita venne ritardata dal fatto che appunto in quei giorni alle regioni auricolare e parotidea si formarono delle vaste piaghe suppuranti, e contemporaneamente la parte mediana della faccia si coprì tutta di minutissime pustole. Però questo stato, accompagnato da notevoli rialzi di temperatura, durò soltanto pochi giorni: i nuovi sintomi non solo in breve si dileguarono, ma i tumori sopradescritti, dopo passato questo improvviso e transitorio processo di suppurazione, si abbassarono alquanto, e l'ammalata potè finalmente essere licenziata in condizioni relativamente buone.

Nessuno dei molti tentativi terapeutici a cui si ricorse sembrò avere un reale effetto curativo sulla malattia. Durante il primo ricovero dell'ammalata, tolte le croste con impacchi di acqua borica vennero esperimentate sulle lesioni varie pomate, al precipitato bianco, all'ittiolo ed acido salicilico, allo zolfo ed al catrame, tutte con poco o nessun risultato. Si provarono pure allora limitatamente

le pennellazioni di traumaticina e crisarobina, il cui unico effetto fu di rendere gli infiltrati più levigati e di un aspetto quasi cereo. Un tentativo di cura jodica venne ben tosto abbandonato per la rapida comparsa su tutte le lesioni indistintamente, di grosse croste umide giallastre, che fecero apparire la donna come affetta da una grave impetigine generalizzata. Così pure non furono incoraggianti i risultati delle cure arsenicali di poi intraprese. Per un mese e mezzo furono praticate iniezioni sottocutanee di cacodilato di soda, una al giorno, a dose crescente fino a 20 centigr. per iniezione; vista la poca efficacia di queste, si somministrò l'arsenico per via interna sotto forma delle così dette pillole asiatiche, con cui si arrivò in una cinquantina di giorni alla dose non indifferente di sette centigrammi di arsenico al giorno. Sopravvenne diarrea, ma nessun miglioramento nell'affezione cutanea. Durante la seconda permanenza all'ospedale la terapia si limitò a frequenti e prolungati bagni seguiti da unzioni abbondanti di sugna e di vaselina borica.

Reperto istologico. — Per l'esame istologico potei escidere all'ammalata, in fasi diverse dell'affezione, due lembetti di pelle. Il primo di questi comprendeva in parte il tumoretto carnoso sorto sulla pelle infiltrata del collo durante la prima permanenza dell'ammalata all'ospedale. Il secondo lembetto esciso durante il secondo periodo di osservazione dalla parte inferiore e laterale della gamba, portava nella sua parte centrale tre papulette d'aspetto emorragico circondate da pelle d'apparenza del tutto normale. Ambedue questi pezzetti, suddivisi opportunamente, vennero fissati parte in alcool, parte in liquido di Flemming e parte in formalina al 10 %; e le sezioni risultanti colorate con metodi diversi, a seconda degli elementi che si vollero mettere in rilievo.

a) *Tumore:* La sua massa è essenzialmente formata da un fittissimo infiltrato cellulare, il quale occupa in modo omogeneo il derma dalla parte sua mediana fino allo strato papillare. Tale accumulo di cellule finisce in basso con contorno abbastanza netto e a figura leggermente lobata; in alto raggiunge in alcuni punti l'epidermide, mentre in altri ne è separato da una listerella di tessuto assai meno ricco di cellule.

Polimorfa ne è la composizione cellulare: fra i varî tipi di cellule che concorrono a formarlo, è di gran lunga predominante uno dato da elementi rotondi a nucleo unico, piuttosto ricco di cromatina, grande tanto da occupare quasi tutta la cellula e da non lasciare libero che uno stretto alone di protoplasma. Così questi elementi vengono ad avere l'apparenza di cellule linfoidi. Frammisti irregolarmente ad essi, specialmente nella parte inferiore del tumore, se ne osservano altri a contenuto protoplasmatico più abbondante e più appariscente, di forma ovoidale, a nucleo per lo più unico, situato in uno dei poli della cellula. La cromatina trovasi specialmente concentrata alla periferia nucleare in forma di piccoli granuli. Questi elementi sono *plasmazellen* tipiche. Appaiono inoltre qua e là, in numero assai più scarso, dei nuclei grossi allungati con poca cromatina e due o più nucleoli; rappresentano nuclei di cellule connettive. Un quarto tipo di cellule viene dato da numerose *mastzellen* che si notano alla periferia dell'ammasso cellulare mentre sono rare nella parte sua centrale. Infine sono da aggiungere numerosi leucociti polinucleati, che sono limitati alla parte confinante coll'epidermide; molti di questi sono ripieni di granulazioni eosinofile. Numerose figure cariocinetiche sono sparse in modo pressochè uniforme per tutto l'ammasso cellulare. Lo stroma del tumore è dato da un intreccio di esilissime fibrille connettive, formanti come un reticolo, e nelle sue maglie trovansi adagiati specialmente quelli elementi cellulari linfoidi che, come ho detto sopra, predominano sugli altri. Dal connettivo che limita inferiormente il tumore partono delle propaggini, che vi si internano per breve tratto, per perdersi poi nell'accumulo delle cellule. Nello spessore di questo non si trovano che esilissimi capillari che l'attraversano con decorso quasi rettilineo dal basso in alto; dei dotti sudoriferi e dei follicoli pilari non rimangono che residui in prossimità dell'epidermide. Nello spazio meno ricco di cellule, che già notammo tra l'epidermide e l'accumulo cellulare, ricompaiono dei vasi sanguigni di calibro più grande, dilatati e ripieni di leucociti; ricompaiono pure le

fibre elastiche, mancanti del tutto laddove le cellule sono più stipate.

Il tumoretto a tratti trovasi ricoperto da epidermide con decorso rettilineo ridotta a pochi strati, a tratti ne è mancante del tutto. In altri punti al contrario il rivestimento epiteliale è ispessito per la presenza di voluminosi zaffi a contorni dentellati, che in forma di gibbosità, s'approfondano negli ammassi cellulari sottostanti. Le insenature di questi zaffi e il loro interno, nonchè i residui dei follicoli pilari sono occupati da nidi di cellule linfoidi. Parte degli zaffi hanno perduto per l'invasione cellulare la loro connessione colla rimanente epidermide, e appaiono come isole epiteliali perdute nel derma.

Leucociti polinucleati, di cui alcuni ripieni di granulazioni eosinofile, riscontransi nei nidi intraepidermici suddetti e negli spazi interspinosi. I nuclei dell'epidermide non si colorano che malamente. Gli spazi interspinosi si presentano notevolmente dilatati e le spine sono come agglutinate in lunghi ciuffi separati tra di loro da spazi liberi abbastanza grandi. Lo strato granuloso si può dire scomparso; lo strato corneo è pur esso a tratti mancante e sostituito dall'essudato concretizzato in crosta; dove è conservato, le sue cellule presentano nucleo ancora tingibile.

Il tessuto sottostante al tumore è relativamente povero di cellule; soltanto qua e là trovasi interrotto da nidi cellulari che, a guisa di manicotti, accompagnano i vasi. Constano questi nidi delle stesse cellule che compongono il tumore. Lateralmente l'ammasso cellulare si continua, ma è più diradato e si concentra specialmente intorno ai vasi ed ai tubuli sudoriferi. Il tessuto ivi è ricco di cellule con pigmento. L'epidermide limitrofa si presenta intatta; da essa lunghi zaffi sottili e ramificati si approfondano nel derma.

b) *Papulette d'aspetto emorragico* (Tav. IX, Fig. 1). Le alterazioni istologiche di questo secondo lembetto di cute non si limitano alle sole lesioni macroscopiche, ma si estendono anche alla pelle circostante ad esse, d'aspetto apparentemente normale.

Nel derma si osserva un infiltrato diffuso, che occupa tutta la parte superiore, ma nel complesso molto più rado di quello osservato nel tumore. Vi si notano, in punti circoscritti, infiltrati cellulari più densi, alcuni localizzati intorno ai tubuli ed ai vasi, alcuni sparsi isolatamente nel tessuto. Quelli circoscritti intorno ai vasi si spingono in giù fino al grasso sottocutaneo: nel rimanente la parte inferiore del derma è povera di cellule. Predominano da per tutto le cellule dall'aspetto linfoide; pochissime invece le *plasmazellen*. Numerose sono qui pure le *mastzellen* sparse per tutto il derma; negli strati più alti e nell'epidermide non mancano alcuni leucociti polinucleati, e nei nidi perivasali esiste qualche raro leucocito a granulazioni eosinofile. Le papille sono grosse, globose, dalla configurazione di rilevatezze fungiformi, separate da zaffi interpapillari intatti e sottili, ed offrono addirittura un aspetto caratteristico in quanto che l'infiltrazione si concentra specialmente al loro apice, in modo che ognuna di esse è coronata da un fitto nido di cellule linfoidi. Questi nidi si spingono addentro l'epidermide ed in alcuni punti raggiungono fin lo strato corneo; se ne trovano pure di intraepidermici; altri situati in depressioni dello strato malpighiano e coperti da strato corneo, ed infine di quelli racchiusi fra le lamelle di questo. In alcune di tali raccolte sottocorneali ed intracorneali, globuli rossi si trovano frammisti agli altri elementi. In uno dei nidi intraepidermici scoprii un piccolo ammasso di cellule giganti, cellule che non potei trovare in nessun altro punto dei due lembetti di pelle esaminati. Gli spazi interspinosi dell'epidermide sono alquanto dilatati e contengono qua e là dei leucociti polinucleati.

Reperto batteriologico. — L'esame microscopico delle sezioni rivelò in ambedue i pezzi escisi l'esistenza di cocchi sparsi in piccoli gruppi tanto nell'epidermide, quanto negli infiltrati del derma ad essa limitrofi. Più che nel tumore essi erano però abbondanti nel secondo lembetto portante le papulette emorragiche.

Il sangue estratto per mezzo di puntura da altre simili papulette esistenti in gran copia alla parte inferiore della gamba, conteneva numerosi cocchi tutti extracellulari, per lo più disposti due a due. Disteso questo sangue sui soliti mezzi nutritivi, esso diede luogo a rigoglioso sviluppo di *stafilococco piogeno aureo* in coltura pura, le cui colonie però non assumevano il colore ocra caratteristico che sulle patate, mentre sugli altri terreni si mantenevano, anche invecchiando, perfettamente bianche. Questo reperto, sia per riguardo all'esame microscopico, sia per riguardo alle colture, era in tutto uguale a quello già ottenuto prima col *pus* dell'ascesso ghiandolare sorto durante il primo ricovero dell'ammalata. Questi stessi cocchi predominavano inoltre sugli altri microorganismi nel liquido che trasudava abbondantemente dalle lesioni d'aspetto eczematoso.

Le colture fatte con sangue tolto dal polpastrello del dito (a pelle ancora sana) rimasero sterili, come riuscirono pure negative quelle fatte con quel poco di sostanza, che per mezzo di un trequarti potei estrarre da una grossa ghiandola linfatica non suppurata dell'inguine.

Reperto ematologico. — Durante la seconda degenza dell'ammalata in clinica si praticarono sistematicamente nelle varie fasi della malattia ripetuti esami e conteggi del sangue, estratto sempre dal polpastrello del dito. Con una stessa goccia di sangue venivano allestiti più preparati a secco, che si fissavano in un miscuglio a parti uguali di alcool e di etere; poi alcuni erano colorati colla soluzione triacida di Ehrlich, altri dapprima con eosina sciolta in glicerina e poscia con ematossilina o con una debole soluzione acquosa di bleu di metilene. Per i conteggi dei globuli bianchi coll'apparecchio di Thoma-Zeiss mi valsi con profitto del seguente liquido di diluzione raccomandato da Türck: acido acetico glaciale gr. 3, acqua distillata gr. 300, violetto di genziana centigr. 5.

All'inizio di questi esami (in novembre, quando la donna rientrò in clinica) il suo sangue conteneva per mm³ 4500000 globuli rossi, e segnava all'emometro di Fleischl 90, cifre che, salvo leggiere oscillazioni trascurabili, si mantennero costanti per tutto il tempo di osservazione. I globuli rossi non diedero mai a riconoscere alcuna alterazione morfologica.

Il conteggio dei globuli bianchi fatto in questa stessa epoca diede 29.500 per mm³, di cui solo 17.110 appartenenti alle forme polinucleate; gli altri 12390 erano rappresentati da elementi mononucleati. Oltre a questo aumento degli elementi mononucleati a detrimento dei polinucleati, l'esame dei preparati a secco tinti nelle maniere suddette rivelò anche un discreto aumento dei leucociti eosinofili. Si venne così a stabilire il seguente rapporto:

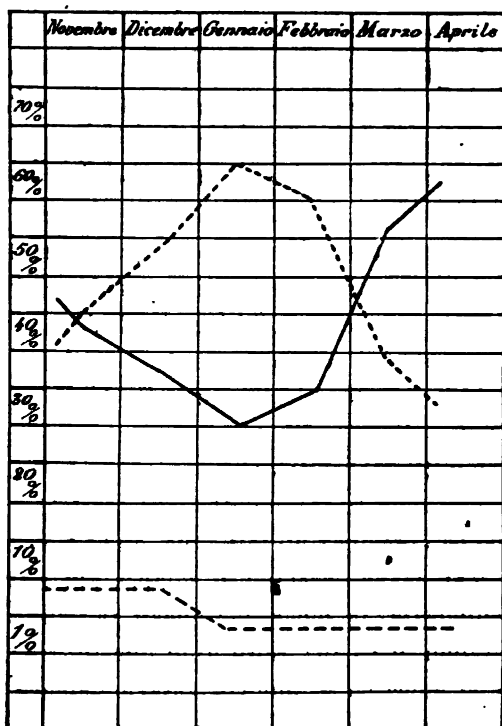
leucociti polinucleati neutrofili .	48 %
leucociti eosinofili	10 %
leucociti mononucleati	42 %.

Questa proporzione fra le singole varietà di leucociti non si mantenne però sempre uguale, ma andò nei primi mesi di degenza man mano spostandosi sempre più a favore delle forme mononucleate, in modo che questi raggiunsero in gennaio un massimo di 65 %; raggiunto questo grado, la loro percentuale si abbassò di nuovo, riavvicinandosi alla cifra normale. Al momento dell'uscita della donna dall'ospedale le forme mononucleate non rappresentavano che il 33 % del numero totale dei leucociti.

Il numero abbastanza alto dei leucociti eosinofili rimase costante per alcune settimane, poi scese pressochè alla norma, e tale si mantenne per l'ulteriore tempo di osservazione.

Di pari passo colle variazioni quantitative dei leucociti mononucleati andarono quelle del numero totale dei globuli bianchi. In dicembre si contarono 34200 globuli bianchi per mm³, in gennaio 40000, seguì poi una lenta e progressiva diminuzione; e quando l'ammalata venne licenziata il loro numero non era che di soli 15700. Il diagramma qui unito, in cui ho notato le medie dei conteggi di ogni mese, meglio

delle parole illustra le oscillazioni del rapporto percentuale fra le singole varietà di leucociti.



La linea punteggiata indica i leucociti mononucleati, quella tratteggiata gli eosinofili e l'altra i polinucleati.

I leucociti mononucleati si presentavano di grandezza e forma varia; si potevano osservare tutte le forme di passaggio dai più piccoli del diametro di un globulo rosso circa (linfociti piccoli) fino a quelli di volume doppio e più, con nucleo vescicoloso e povero di cromatina (linfociti grandi). In questi ultimi molte volte il nucleo appariva come strozzato; ora, come nei linfociti piccoli, riempiva quasi tutta la cellula, non lasciando libero che uno stretto alone protoplasmatico, in cui spiccavano spesso dei granuli fortemente tingibili col bleu

di metilene; ora invece non ne occupava che una parte relativamente piccola. Sarebbe stato difficile il mantenere distinzione netta di alcuni di questi elementi dai grandi leucociti mononucleati e le così dette forme di passaggio di Ehrlich; è per questa ragione che ho riunito tutti gli elementi mononucleati indistintamente in un gruppo unico.

Il quadro dell'affezione cutanea che più sopra sono andato delineando è talmente caratteristico che la diagnosi di micosi fungoide non ha bisogno di giustificazioni; essa si impone da sè.

Il caso nostro ha però un'impronta clinica tutta sua speciale: In breve spazio di tempo abbiamo visto succedersi con rapidità veramente straordinaria molteplici fasi della singolare malattia, fasi che, per verità, riguardo all'ordine cronologico male si adattano alle divisioni schematiche che gli autori sogliono fare del decorso della micosi. Generalmente in essa si distinguono ancora tre stadî: un primo stadio eritematoso (Bazin) od eczematoso (Kaposi); un secondo lichenoide (detto da Köbner anche stadio degli infiltrati piani), ed un terzo, che costituisce il periodo micofungoide propriamente detto, al quale Köbner ne aggiunge un quarto, il cachettico. A quest'antica divisione troppo ristretta gli autori francesi sostituirono quella più semplice, e nello stesso tempo più vasta, di periodo premicosico e periodo della micosi conclamata, comprendendo le affezioni caratterizzanti il primo sotto il nome generico di eritrodermie premicosiche.

Come adattare queste divisioni al caso nostro? Dopo un primo stadio eritematoso (che sarebbe stato quello che la donna trascorse prima del suo ricovero in clinica), ci siamo trovati in presenza di infiltrati circoscritti più o meno sollevati sulla pelle e proprî del periodo lichenoide. Di lì a poco gli infiltrati in alcuni pochi punti si sono sollevati a formare dei veri tumori, caratteristici del terzo periodo. Scompaiono gli infiltrati, e con essi i tumori; e dopo un breve periodo

di apparente guarigione ci troviamo davanti la stessa malata con pelle diffusamente infiltrata d'aspetto eczematoso; a questo quadro succede quello di una eritrodermia esfogliativa generalizzata, e risolta questa, ecco di nuovo dei tumori circoscritti. Osservammo dunque nel caso nostro non solo l'associazione contemporanea di lesioni premicosiche e micosiche, come più volte capita, ma vedemmo pure succedersi le prime alle seconde senza regola alcuna.

Gli autori non s'accordano sul significato da darsi all'ingrossamento ghiandolare, abbastanza frequente nella micosi: secondo alcuni le ghiandole ammalano primitivamente, secondo altri il loro aumento non sarebbe che l'espressione di un fatto secondario di reazione, dovuto alle infezioni provenienti dalle superfici cutanee piagate. Nel caso presente l'ingrossamento dei gangli linfatici superficiali era universale o quasi, raggiungendo in alcuni punti un grado abbastanza notevole, e questo stato si mantenne per tutto il tempo che l'ammalata fu sotto la nostra osservazione. Questa adenopatia generale simmetrica la farei dipendere dalla stessa causa generale che produce l'affezione cutanea; se infezione secondaria vi è, essa agisce su ghiandole già modificate, contribuendo ad alterarle ulteriormente. Diversamente non si potrebbero spiegare le osservazioni di quelli autori che poterono constatare la presenza di ghiandole ingrossate prima che la superficie della pelle venisse ad essere piagata, e di quelli altri, che all'autopsia trovarono anche aumentato il volume delle ghiandole interne del corpo.

Tanto nel primo quanto nel secondo periodo di osservazione, la donna ebbe febbre più volte, e talora per un tempo abbastanza lungo. Come si può rilevare dalla curva termometrica qui unita, riferentesi all'ultima degenza dell'ammalata, periodi con temperature subfebbrili o febbrili si alternarono senza regola con periodi apiretici più o meno lunghi. Il tipo stesso della febbre in generale fu irregolarmente remittente od intermittente. Se i periodi di febbre più intensa e più persistente corrisposero per lo più agli stadi di maggiore essu-

dazione, si ebbero però anche di tanto in tanto rialzi di temperatura non indifferenti durante spazi di tempo, in cui di essudazione non vi era traccia, e rimaneva la sola infiltrazione della pelle. Questo ripetersi degli accessi febbrili nei primi periodi della micosi, quando non ancora esistono ulcerazioni profonde e gangrenose, a cui attribuirli per assorbimento di materiali settici, non è certo un fatto che si noti con frequenza. In alcuni dei pochi casi descritti, in cui la febbre cominciò fin dagli inizi della malattia, si notarono pure, come nel nostro, disturbi della mestruazione; così in un caso di Köbner (1) ed in quello riferito ultimamente da Gastou e Sabareanu (2).

Le lesioni istologiche, da me riscontrate, sono quelle che dalla maggioranza degli autori vengono descritte nella micosi fungoide tipica: nel primo lembetto di cute abbiamo la struttura del vero tumore micosico, nel secondo le alterazioni che si sogliono osservare nei primi stadi della malattia (v. Tav. IX, Fig. 1). Se il quadro istologico che gli autori dànno della micosi è in tutti pressochè uguale, non esiste però ancora nessun accordo sull'interpretazione da dare alla cellula che ne forma la parte essenziale e per conseguenza neppure sulla natura dell'affezione. Tale questione non mi sembra ancora abbastanza matura, perchè si possa decidere definitivamente quale delle tre interpretazioni — granuloma infettivo, linfadenia cutanea, o sarcoma — sia la più esatta. D'altra parte, l'entrare in questa intricata discussione mi porterebbe troppo lontano dallo scopo prefissomi, perciò, non toccando lo studio della cellula essenziale a questa affezione, mi limito ad alcuni punti del mio reperto istologico, che, credo, meritino di essere posti in rilievo.

Prima di tutto richiamo l'attenzione sull'esistenza, nel tumore da me esaminato, di numerose *plasmazellen* abbondanti

---

(1) Rif. in Wolters, « Mycosis fungoides » (*Biblioteca medica*, Stuttgart, 1899).

(2) Gaston e Sabareanu, « Mycosis fongoïde » (*Annales de dermat. et syphiligr.*, 1900, p. 534).

specialmente nella parte sua inferiore nonchè negli infiltrati perivasali sottostanti, e riconoscibili in sì fitto accumulo cellulare, più che per le proprietà tintorie del protoplasma, per la distribuzione caratteristica della cromatina nel loro nucleo eccentrico. Queste cellule che Unna vorrebbe fare derivare dalle cellule connettive e von Marschalkò per contro dai linfociti, non costituiscono un reperto costante del tumore micosico: secondo Unna (1) *plasmazellen* bene sviluppate, a differenza di quanto si trova nei veri granulomi della sifilide, della tubercolosi, della lebbra, in esso non si riscontrano che isolatamente; egli fa però derivare le cellule prevalenti nel tessuto micosico dalle *plasmazellen*. In quattro casi su cinque di micosi fungoide esaminati a questo scopo da von Marschalkò (2) queste cèllule, o erano mancanti del tutto o presenti solo in numero assai esiguo. Di fronte a queste osservazioni stanno quelle di altri autori che ritengono invece le cellule plasmatiche come elementi essenziali del tessuto micosico. La maggiore o minore abbondanza di *plasmazellen*, oltre variare da caso a caso, sembra essere legata al carattere speciale di ogni singola lesione ed alla durata di essa; ciò spiega forse le contraddizioni in proposito. Così nel secondo lembo di pelle esaminato, in cui la struttura del tumore micosico era come abbozzata, la scarsità di queste cellule contrastava stranamente col primo reperto. Anche Wolters trovò le *plasmazellen* scarsamente rappresentate nelle lesioni dei primi stadî.

Un elemento, direi quasi estraneo dell'infiltrato micosico, sarebbe invece il leucocito a granulazioni eosinofile: infatti sono pochi i casi in cui ne venne notata la presenza, tali sono quelli di Philippson (3), di Besnier e Hallopeau (4),

---

(1) Unna, « Histopathologie der Hantkrankheiten », p. 507.

(2) V. Marschalkò, « Ueber die sogenannten Plasmazellen » (*Archiv f. Dermatol. u. Syphil.*, 1894, Bd. XXX, p. 262).

(3) L. Philippson, « Di un caso di micosi fungoide tipica con localizzazioni interne » (*Giornale ital. delle malattie veneree e della pelle*, 1895, p. 460).

(4) Besnier e Hallopeau, « Sur un cas de mycosis fongoïde d'emblée avec lésions aiguës multiformes » (*Annales de dermatol. et syphil.*, 1897, p. 748).

i quali ultimi a proposito di un simile reperto ne rilevano appunto l'anomalia nella micosi. Leredde (1) non vorrebbe vedere in questa eosinofili che la conseguenza dell'infezione secondaria: supposizione che mi pare ammessibile nel caso mio, in cui l'abbondanza delle cellule eosinofile era limitata quasi esclusivamente alla parte più alta del tumore, ove esistevano i segni manifesti di un'infiammazione reattiva (v. Tav. IX, Fig. 2).

Per quanti tagli abbia fatto, cellule giganti, secondo Unna (2) e Philippson (3) frequenti nei primi stadi, non ne trovai che in un nido cellulare intraepidermico del secondo lembo di cute; nel tumore esse mancavano affatto.

Non insisto sul reperto batteriologico, chè la maggioranza degli autori è oramai d'accordo nel non attribuire alcun valore eziologico ai microrganismi, per lo più appartenenti al gruppo degli stafilococchi, che sogliono albergare numerosi nelle lesioni cutanee della micosi. Non si tratterebbe che di infezioni secondarie, alle quali il tessuto micosico assai più di qualunque altro sembra predisposto. Precisamente sotto questo punto di vista va considerata la presenza nella pelle da me esaminata dello stafilococco piogeno aureo, alla cui penetrazione non poteva certo opporre ostacolo il rivestimento epidermico così deficiente. E ad infezione secondaria riferisco pure l'esistenza di questo stesso cocco nel *pus* dell'ascesso ghiandolare. Con ciò non vogliamo negare ogni influenza sul decorso generale della malattia della flora batterica pullulante in sì gran copia, tanto all'esterno, quanto all'interno della pelle lesa. Se poi esista una qualche relazione tra la formazione dell'ascesso ghiandolare ed il rapido e sorprendente miglioramento che lo seguì, o se piuttosto questo miglioramento

---

(1) Leredde, « Contribution à l'étude histologique du mycosis fongoïde » (*Annales*, 1894, p. 509).

(2) Unna, op. cit.

(3) L. Philippson, « Zwei Fälle von Mycosis fungoides » (*Berliner klin. Wochenschr.*, 1892, p. 975) e « Histologie du mycosis fongoïde typique » (*Annales de dermatol. et syphil.*, 1892, p. 528).

non rappresenti che un fatto spontaneo del tutto accidentale, come è facile osservarsi nella micosi, specie durante i mesi estivi, non siamo in grado di deciderlo.

Vengo ai risultati dell'esame del sangue, che mi sembrano i più interessanti. Quantunque le osservazioni ematologiche non si siano potute estendere che ad uno spazio di tempo relativamente breve, pure esse sono sufficienti a provare nel caso presente un'alterazione sanguigna, probabilmente in relazione al variare della malattia cutanea.

Mentre il conteggio degli eritrociti e l'emometria diedero cifre quasi costanti e che possiamo considerare come normali, la numerazione dei globuli bianchi dimostrò l'esistenza di una forte leucocitosi, che andò ancora aumentando nei primi mesi di degenza e tornò poi a diminuire scendendo oltre il grado di prima. Infatti abbiamo veduto che il numero totale dei globuli bianchi da 29.500, quale era in novembre quando l'ammalata rientrò in clinica, in poco tempo si portò ad un massimo di 40.000 per poi riabbassarsi a 15.700, cosicchè il rapporto numerico fra globuli bianchi e rossi fu rispettivamente di 1 : 152, 1 : 112 e 1 : 287.

A differenza della così detta leucocitosi infiammatoria, che è puramente polinucleare, l'aumento progressivo del numero totale dei leucociti era in massima parte dovuto nel caso presente, come ho potuto convincermi contando a parte le singole varietà, ad un aumento assoluto delle forme mononucleate. Si trattava cioè di una vera leucocitosi linfatica, o, per meglio dire, di una linfocitemia (Ehrlich (1), Fraenkel (2)). È interessante a notarsi, che questa linfocitemia andò crescendo dopo guarite le larghe chiazze eczematoidi umide e suppuranti, mentre l'affezione cutanea si avviava man mano ad assumere l'aspetto di una eritrodermia esfogliativa. In questo stadio, che fu relativamente apiretico (durante il gennaio) la linfocitemia raggiunse il suo massimo; il 65 % del

(1) Ehrlich e Lazarus, « Die Anaemie », Wien, 1898.

(2) A. Fraenkel, « Ueber acute Leukämie » (*Deutsche Med. Woch.*, 1895, p. 638).

numero totale dei globuli bianchi era costituito delle forme mononucleate, fra cui specialmente abbondanti i linfociti grandi sopra ricordati. Un millimetro cubo di sangue veniva così a contenere 26.000 elementi mononucleati, di fronte ai 1500 che si avrebbero normalmente sul sangue umano prendendo come media normale 6000 leucociti per mm^3 ed il 25 $^0/_0$ di linfociti. Allo scomparire dello stato eritrodermico, e al subentrare di veri tumori micosici e con essi di limitate suppurazioni, vennero a prendere il sopravvento i leucociti polinucleati.

Invece gli elementi eosinofili si comportarono in modo opposto ai linfociti: aumentati di numero, benchè non molto notevolmente, finchè durò lo stato eczematoso, andarono poi diminuendo fin quasi a raggiungere la media normale. È dunque probabile stando alla surriferita supposizione di Leredde che anche questa eosinofilia generale sia da collegarsi all'infezione secondaria.

Di fronte ai numerosi casi di micosi fungoide di cui è ricca la letteratura, sono relativamente scarse le osservazioni ematologiche che a questa malattia si riferiscono. Mancano sopratutto ricerche sulle variazioni dei singoli elementi morfologici del sangue nei varî periodi della malattia. Alcune volte il reperto del sangue risultò normale, ma più spesso troviamo fatto cenno presso gli autori di una leucocitosi più o meno notevole, compresa in generale fra i valori 1 : 200 e 1 : 100, non sempre attribuibile ad uno stato cachettico. Riguardo alle singole varietà di globuli bianchi le maggiori indicazioni si hanno sugli elementi eosinofili, di rado trovati in aumento e sempre limitatamente: però nel caso già citato di Philippson essi dovevano essere notevolmente accresciuti di numero, poichè al loro aumento era dovuta la leucocitosi non indifferente (23.560 globuli bianchi per mm^3) che in quel caso esisteva. Ma per consueto gli autori non si esprimono sulla qualità di queste leucocitosi, se prevalentemente polinucleari o linfatiche. Così anche Wolters (1) nulla ci dice in proposito, nella sua monografia della micosi.

(1) Wolters, opera cit.

Ho parlato fin qui di micosi fungoide tipica. Ma ho detto in principio, prima di esporre le mie osservazioni, che vi sono casi che tengono contemporaneamente e della micosi e della leucemia, e formano, per così dire, l'anello di congiunzione fra le due malattie. Essi tengono della prima per l'esistenza di un'eritrodermia diffusa, a lungo persistente, del tutto identica a quella che si può trovare nei periodi premicosici, della seconda per lo stato prettamente leucemico del sangue. Di queste eritrodermie Pinkus (1) vorrebbe fare un gruppo a parte separandole dalla micosi fungoide propriamente detta ed avvicinandole alla leucemia cutanea; e fra esse trova forse posto anche il quadro morboso descritto da Kaposi col nome di linfodermia perniciosa. Il caso più classico di queste eritrodermie (che si potrebbero chiamare leucemiche) è quello presentato da Danlos (2) due volte alla Società francese di dermatologia nel 1896. Si trattava di un uomo affetto da una eritrodermia esfogliativa ed il cui sangue alla prima presentazione conteneva 17.125 leucociti per mm^3 (polinucleati neutrofili 27 °/₀, eosinofili 23 °/₀, mononucleati 50 °/₀); nove mesi dopo, persisteva l'affezione cutanea e il numero dei leucociti era salito a 112.500 (polinucleati neutrofili 31 °/₀, eosinofili 37 °/₀, mononucleati 32 °/₀). Pure in questo gruppo sarebbe da porsi il caso di Du Castel e Leredde (3) e, oltre questi, probabilmente alcuni altri (come quello di Wassermann (4)) di dermatosi universali non classificate, associate ad uno stato di linfemia più o meno pronunciata.

Ora mi pare che il caso presente, almeno in uno dei periodi che si svolsero sotto ai nostri occhi, mostri una certa

---

(1) Pinkus, « Ueber die Hautveränderungen bei lymphatischer Leukaemie und bei Pseudoleukaemie » (*Arch. f. Dermatol. u. Syphil.*, 1899, Bd. L, p. 37, 177).

(2) Danlos, « Érythrodermie exfoliante de nature probablement mycosique » (*Annales de dermatol. et syphil.*, 1896, p. 47 e 1326).

(3) Du Castel e Leredde, « Mycosis fongoïde. Anomalies de la période prémycosique » (*Annales de dermatol. et de syphil.*, 1898, p. 253).

(4) Wassermann, « Lymphaemie u. Hauterkrankungen » (*Dermatol. Zeitschr.*, Bd. I, 1894, p. 489).

affinità con quelli del gruppo suddescritto. Clinicamente abbiamo avuto l'identico aspetto dell'affezione cutanea, ma, a differenza dei casi conosciuti, in cui l'eritrodermia dura a lungo, press'a poco immutata, quasi come malattia a sè, lo stato eritrodermico nel caso nostro non rappresenta che un periodo relativamente breve, intercalato fra due veri periodi micofungoidi. In questo tempo vedemmo accrescersi notevolmente una leucocitosi, già preesistente, farsi più che mai di natura linfatica e diminuire di nuovo coll'apparire di tumori micosici.

Qui dunque notiamo nel sangue una tendenza ad una vera leucemia linfatica: ciò è provato non solo dall'aumento notevole degli elementi mononucleati, ma anche dalla presenza di numerosi linfociti grandi, che di questa leucemia costituiscono un reperto costante. Il rapporto numerico fra globuli rossi e bianchi non è talmente alterato che si possa parlare di leucemia nel senso dell'antica definizione. Ma più dell'alterazione quantitativa del sangue si tiene conto oggidì di quella qualitativa: diamo più valore al reperto che rivela aumento di una sola varietà di leucociti, senza o con lieve spostamento del rapporto fra globuli bianchi e rossi, che non a quello che dinota un notevole cambiamento del rapporto fra rossi e bianchi senza alterazione del rapporto fra le singole varietà di questi ultimi.

Benchè non abbia avuto l'opportunità di studiare le ulteriori oscillazioni qualitative del sangue in rapporto al variare della malattia cutanea, ed in rapporto alle eventuali infezioni secondarie, pure mi sembra importante l'avere messo in evidenza che in certi stadî della micosi fungoide, anche tipica, malattia così frequentemente associata ad un'iperplasia dell'apparato ghiandolare linfatico, possa esistere una linfocitemia più o meno spiccata. Resta riserbato ad ulteriori studî il vedere se tra questa linfocitemia e le lesioni cutanee vi sia davvero qualche legame e quale esso sia.

Spiegazione delle Figure.

TAVOLA IX. — FIG. 1. — Sezione di un lembo di pelle con papulette emorragiche. — Colorazione con ematossilina ed eosina. Zeiss $\frac{\text{Oc. 2}}{\text{Ob. A}}$.

Infiltrazione notevole della parte alta del derma, sopratutto delle papille, con usura parziale dell'epidermide.

FIG. 2. — Sezione del tumore micosico. — Colorazione con eosina, decolorazione con una debolissima soluzione acquosa di etilendiamina e ricolorazione con ematossilina. Zeiss $\frac{\text{Oc. 3}}{\text{Ob. C}}$.

Zaffo epidermico in contatto coll'infiltrato micosico. Numerosi leucociti eosinofili intra- ed extravasali.

TAVOLA X. — Curva termometrica. (Novembre 1900—Aprile 1901).

Fig. 1

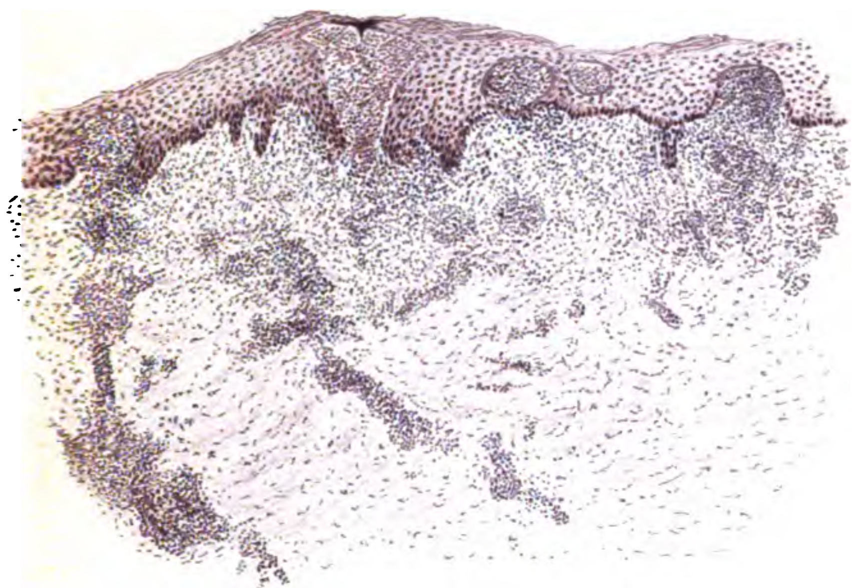
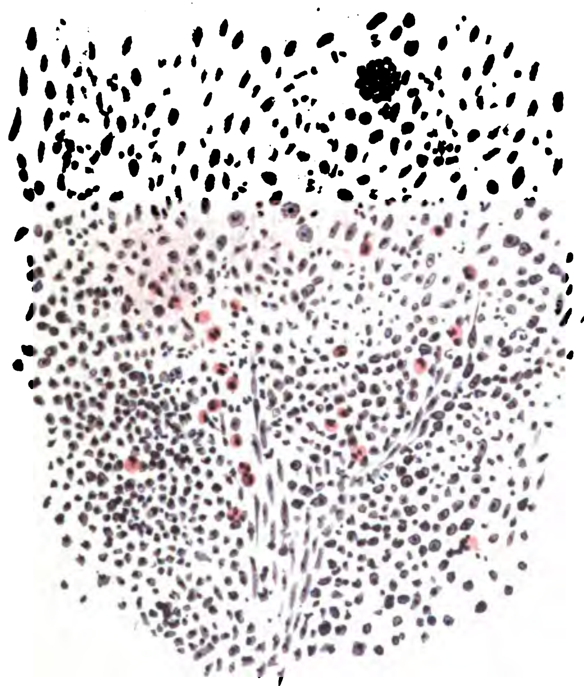


Fig. 2



ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 12.

Istituto di Patologia della R. Università di Torino.
(G. Bizzozero).

IL MECCANESIMO DI FORMAZIONE
DELLA MUCOSA GASTRICA UMANA

STUDIO

DEL

Dott. Carlo ASCOLI

Tav. XI, XII e XIII (I, II e III)

INTRODUZIONE

A dimostrar l'importanza degli studii sullo sviluppo, giova una similitudine: di una qualunque persona, conosciuta soltanto nell'età matura, non può mai essere così ben nota la intima fisonomia come di un'altra che si sia veduta nascere e di cui si sian seguite con attenzione amorevole tutte le manifestazioni dell'infanzia e dell'adolescenza. Se tale comparazione è applicabile a tutti gli organi in generale, tanto più deve sembrar giusta a fronte di un organo come lo stomaco, il quale — sebbene la struttura ne sia apparentemente semplice e per quanto, da Spallanzani in poi, abbian d'assai progredito le nozioni sul suo chimismo sintetico — tuttavia presenta ancora troppe incognite nella anatomia e nella fisiologia istologiche. V'è un cumulo di quesiti controversi, di cui soltanto la storia esatta dello sviluppo potrà darci la chiave. E ben compresero ciò i numerosi ricercatori che, per portare un po' di luce sui molti punti oscuri, scelsero precisamente questa strada e

indirizzarono all'esame dello sviluppo le loro indagini. Pochi argomenti infatti sono stati così dibattuti e così diligentemente trattati come quello di cui ci occupiamo. A cominciar dal Koelliker, le cui prime ricerche su questo tema risalgono al 1852, una vera folla di studiosi si affaticò intorno al medesimo soggetto. Basti dire che il Toldt, il cui lavoro comparve più di venti anni fa (1880), poteva già in quel tempo citare una quarantina di autori. Nè dopo di allora scemò il fervore delle ricerche. — Io non farò qui facile sfoggio di erudizione, travasando la enumerazione interminabile dei lavori pubblicati: chi intenda far studii speciali a questo proposito non ha che a consultare l'ottimo trattato dell'Oppel (1), in cui le citazioni bibliografiche sono raccolte con la massima accuratezza. Mi riserbo invece di dichiarare lo stato attuale delle varie questioni che si riferiscono alla mucosa gastrica e, insieme, di discutere i principali tra i lavori compulsati, nel contesto della mia monografia, man mano che la materia me ne fornirà l'occasione: e ciò, non solo perchè desidero non assoggettare a troppo dura prova la pazienza di chi mi legge, ma anche perchè, dato il particolare indirizzo delle mie ricerche, non riescirebbe di molta utilità il riassumere qui l'opera di tutti quelli che mi han preceduto. — E mi spiego. Scopo del presente lavoro è non tanto precisar meglio fatti già noti e descriverne altri di cui non fece parola alcun autore, quanto studiare il fenomeno complessivo dello sviluppo nelle sue grandi linee interpretative, lumeggiando certi aspetti del fenomeno stesso che a torto furono sino ad oggi trascurati. E io mi propongo di dimostrare che se i varii autori discordano e disputano in certe questioni, ciò è solo possibile per questa ragione: che non si è ancora neppure affrontato quel problema che, una volta risolto, è destinato a risolvere tutti gli altri.

Il problema che io considero fondamentale è quello che ri-

---

(1) A. Oppel, « Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere: 1. Theil: Der Magen », Jena, 1896.

sguarda il meccanesimo dello sviluppo. Perchè, se è vero quel che ho detto in principio, che solo lo studio dell'istogenesi può porci in grado di comprender bene i legami di parentela tra le varie parti di uno stesso organo adulto, è altrettanto vero che non basta assistere agli avvenimenti per comprenderli. E ricercando dei varii tessuti, dei varii organi il modo di formazione, oltrechè vederli nascere e formarsi, oltrechè appurare i fatti, si deve indagarne anche il significato, si deve investigarne la cagione determinante, scrutare la loro origine istessa, sforzarsi insomma di rendersi conto del come e del perchè. La parola *eredità*, sino a che rimane una parola pura e semplice, sino a che racchiude solo un concetto generale e resta, non dirò vago e indeterminato, ma a dirittura ignoto il suo modo di comportarsi, il suo meccanismo di azione, non risolve nessuno dei grandi problemi che il mistero della vita pone all'inquieto spirito umano.

Mi valgo subito d'un esempio per chiarire il mio pensiero. Oggidì si ammette che l'inizio delle glandule gastriche, nello sviluppo embrionale, sia determinato dall'apparire di due forme cellulari diverse l'una dall'altra, forme che sono considerate da tutti due differenti specie di cellule, giacchè si afferma dagli autori che le forme sferiche sono i futuri elementi glandulari e le forme così dette piramidali le future cellule mucipare. Anche si afferma che, appena tale differenza si è stabilita, cominciano a delinearsi nell'epitelio gastrico dei sollevamenti costituiti dalle future cellule mucipare, i quali limitano altrettante piccole fossette corrispondenti che contengono invece le future cellule glandulari. — Nella parte analitica del lavoro gli esempi saran moltiplicati: per ora, a dedurne alcune considerazioni generali, è sufficiente questo, da solo. — In nessuno dei lavori sull'argomento ci riescirà di trovare una disamina esplicativa dei fatti anzidetti o un qualsisia tentativo di spiegazione. Eppure a me pare evidente che questo punto rappresenta una delle pietre angolari dell'intero edificio, e che rimarranno forzatamente oscuri tutti i fatti successivi se prima non si illustrino questi fatti iniziali. — Come e perchè a un certo mo-

mento dello sviluppo si stabilisce una differenza nella forma delle cellule che eran dapprima uguali l'una all'altra? Come e perchè le cellule che erano per l'innanzi distribuite equamente in un sol piano, modificano i loro rapporti topografici?

Nessuno si è poste queste domande, quasi il porsele fosse soverchia temerità. E infatti è certo che se le domande stesse si presentano senza la scorta di fatti nuovi rettamente interpretati, moltissimi rinunziano senz'altro a cercar la risposta, giacchè pensano debba trattarsi di cause misteriose e prodigiose, di fenomeni elettivi imperscrutabili nella loro essenza. Ora, è precisamente questo il concetto che si può leggere tra le righe dei detti lavori, e che scaturisce non solo, in modo negativo, dall'assenza di una spiegazione razionale dei fatti, ma persino, in certi casi, in modo positivo, dal convincimento espresso che un fenomeno avvenga perchè deve fatalmente avvenire, da argomentazioni sul genere di questa, che prendo testualmente da uno dei lavori più recenti e più riputati sul tema in discorso: « l'accrescimento cellulare (delle glandule « gastriche) si localizza ben presto in punti d'elezione speciali, « ciò che è un fatto necessario perchè l'organo possa assu« mere una forma determinata ». — Attribuire alla natura uno scopo, in luogo di studiare le leggi immutabili che regolano il processo di svolgimento dei fenomeni, è fare del determinismo alla rovescia, è introdurre nella ricerca un elemento di spiegazione che, invece di spiegare alcunchè, intorbida il sereno giudizio dell'osservatore. Il principio teleologico quindi, o esprime un'idea che è inutile esprimere, giacchè dire: « ciò è perchè deve essere » val quanto riconoscere francamente di non sapere, o pretende di avere una significazione profonda e allora non rappresenta se non un ritorno alla vecchia teoria del principio vitale, la quale considerava i fenomeni della vita come impenetrabili, come retti da una causa immateriale, indipendente dalle leggi della fisica e della chimica. E merita anch'esso l'identica sorte; poichè tutto ciò che, in un modo o nell'altro, aiuta la credenza nel sovranaturale a reggersi in piedi, ritarda il lavoro fecondo e progressivo della

scienza, la cui base dev'essere l'obbiettività incondizionata, non turbata da preconcetti di alcun genere.

Nè si venga a ripetere a questo proposito il famoso «*ignorabimus*», che nella formula dell'agnosticismo spenceriano ha trovato un abbigliamento scientifico e l'autorità d'un nome illustre, con cui riesce ad imporre il trascendentale anche alla coscienza di chi crede in buona fede essersi emancipato dalla metafisica antica. Mi si conceda di notar qui, per incidenza, che una critica perspicace ha ormai dimostrato essere la teoria dell'Inconoscibile una affermazione aprioristica la quale, in mezzo al pensiero mirabile del sommo inglese, rappresenta un residuo dei metodi irrazionali che per lungo volger di secoli fuorviarono lo spirito di ricerca: ad essa contraddice tutto il resto dell'opera sua e la dottrina stessa dell'evoluzione.

Ma, a parte ciò, per accogliere la teoria dell'Inconoscibile, è necessario accogliere anche la vecchia distinzione tra assoluto e relativo restata nel sistema filosofico dello Spencer. Ora, il concetto della inaccessibilità, quando pure fosse giusto, non sarebbe applicabile che all'assoluto, alla causa prima; e noi qui siamo decisamente nel campo del così detto relativo, nella catena delle cause seconde, riguardo alle quali lo stesso Spencer non ha neppur sognato di concepire una limitazione qualsiasi alla possibilità delle conoscenze positive. — E il pensare a limitazioni è assurdo: non si può essere razionalista (mi si passi l'immagine alfabetica) solo dall'*effe*, per esempio, insino all'*erre*, ma si deve esserlo risolutamente dall'*a* sino alla *zeta* o rinunziare ad esserlo.

Bisogna adunque sgomberare il cammino della scienza da tutte le entità metafisiche rimaste ancora nel nostro positivismo; e l'istologia, la quale non è vana curiosità, ma forza consapevole che ha per meta superiore l'acquisto delle idee generali, deve ingegnarsi di risalire alle condizioni prime e alle sorgenti della vita, alle sue cause ed ai suoi risultati.

Convinto di ciò e convinto, nel tempo istesso, che il chiarire in questo senso anche un solo particolare costituisce un passo in avanti che, per quanto minimo, è sempre utile, mi sono

adoperato a dare questa speciale indole di investigazione alle mie lunghe e pazienti ricerche sulla mucosa gastrica dell'uomo, ed ho procurato di mettere in rapporto di coordinazione i fatti descritti dagli osservatori precedenti coi fatti nuovi che ho potuto assodare io medesimo.

MATERIALE DI STUDIO E TECNICA DI PREPARAZIONE.

Ragioni diverse giustificano la scelta dello stomaco umano. In primo luogo, lo studio del suo sviluppo è un campo quasi vergine, dal momento che tutti i ricercatori hanno esaminato sotto questo aspetto soltanto stomachi di altri animali, ad eccezione del Toldt (1), il cui lavoro per altro è basato fondamentalmente sulla mucosa gastrica del gatto, e riferisce quasi di passaggio il reperto di qualche stomaco di uomo, coniglio, cane, e maiale. In secondo luogo, io credo che, in generale, qualora lo scopo precipuo dello studio non sia l'anatomia comparata, si debba, sempre che si possa, preferire a tutte la osservazione degli organi dell'uomo; e non solo perchè si tratta dell'essere situato al più alto gradino della scala zoologica, ma anche e sovratutto perchè esso deve necessariamente destarci l'interesse più diretto ed egoistico.

Oltre a queste, un'altra efficace ragione suscitò in me la prima idea di questo studio. — È noto che noi non possiamo considerare e trattare un cadavere umano come tale se non 24 ore dopo la morte, ed è risaputo che in sì lungo periodo di tempo la mucosa gastrica subisce inesorabilmente la così detta autodigestione, la quale, anche nei punti in cui non raggiunge la sua pienezza riducendo la mucosa in istato di poltiglia, produce sempre, ad ogni modo, alterazioni post-mortali considerevoli. — Ora, non solo da alcuni si contesta che sia legittimo applicar senz'altro allo stomaco dell'uomo i risultati ottenuti impiegando nelle indagini stomachi di altri

(1) C. Toldt, *Sitzb. d. Wiener Akad. d. Wiss.*, vol. 82, pag. 57, 1880.

animali, ma si giunge ad oppugnare i risultati stessi, precisamente in base ad osservazioni dirette di materiale umano. — A mo' d' esempio, or non è molto, lo Schmidt (1) negava l'esistenza nell'epitelio gastrico umano di cellule in mitosi contenenti muco, che pure erano state già dimostrate nello stomaco del cane e della rana; e prendeva animo, da questo reperto negativo, a combattere la specificità delle cellule mucipare. Quando comparve il lavoro dello Schmidt, io mi occupavo da tempo con amore speciale, e nella pratica della Clinica e negli studii del Laboratorio, di malattie gastriche, e possedevo di già una raccolta di più che 30 stomachi umani in buono stato di conservazione, a scopo di indagini istopatologiche. Mi interessavo per conseguenza anche alle varie questioni che si riferiscono alle condizioni normali della mucosa gastrica, e dai miei preparati trassi in quella occasione il convincimento che il disaccordo fosse dovuto alla insufficiente conservazione dei pezzi, nonostante il buon metodo adottato dallo Schmidt. Persuaso che, superando le gravissime difficoltà tecniche che ostacolano un buon esame dello stomaco umano e scegliendo le condizioni più opportune di età, sarei certamente riescito a dimostrare le mitosi mucose anche nell' uomo, mi procurai il ventricolo di un feto umano a termine in istato di conservazione perfetta, come in appresso descriverò.

Le mie previsioni si avverarono pienamente; ben più, questo solo stomaco ottimamente conservato e fissato, e convenientemente trattato, mi rivelò alcuni fatti così notevoli e così insospettati, specialmente nei riguardi della regione pilorica, che mi accinsi a un più vasto e meno incompiuto esame con sicura fede in risultati soddisfacenti.

Il largo materiale di cui ho potuto disporre si compone di ben 25 stomachi umani, i quali, a cagione della graduale differenza d'età, rappresentano stadii diversi e pur vicini dello sviluppo e dell'accrescimento, ed essendo, per dir così, scaglionati lungo le tappe successive dell'evoluzione, son suffi-

(1) A. Schmidt, *Arch. f. pathol. Anat.*, vol. 143, pag. 477, 1896.

cienti a determinarne il quadro generale. Gli stomachi esaminati furon tratti dai seguenti soggetti:

1, un embrione di 2 mesi e $^1/_2$; 2, un feto di 3 mesi (1); 3, un feto di 3 mesi e $^1/_2$; 4, un feto di 4 mesi; 5, un feto di poco più che 4 mesi; 6, 7, 8, tre feti di 5 mesi e $^1/_2$ provenienti da un unico parto trigemino; 9, un feto di 6 mesi; 10, un feto a termine; 11, un neonato di 2 giorni; 12, un bambino di 4 giorni; 13, un bambino di 6 giorni; 14, un bambino di 13 giorni; 15, un bambino di 1 anno; 16, un bambino di 2 anni; 17, un bambino di 9 anni; 18, un altro bambino di 9 anni; 19, una bambina di 10 anni; 20, una donna di 20 anni; 21, un uomo di 21 anni, *giustiziato*; 22, una donna di 31 anni; 23, un uomo di 32 anni, *giustiziato*; 24, una donna di 32 anni; 25, un uomo di 40 anni.

I pezzi provenienti dagli stomachi dei due giustiziati (nn. 21 e 23) sono un dono prezioso di Alberto von Koelliker; e al venerando istologo, che con sì efficace interessamento dimostra ai giovani la sua benevolenza cortese, son lieto di poter rinnovar qui, pubblicamente, l'espressione della gratitudine viva per la sua spontanea e lusinghiera offerta. Questi due stomachi sono, come era da aspettarsi, ben conservati; ed eran fissati, il primo in liquido di Zenker, il secondo, parte in alcool, parte in liquido di Müller.

Tutti gli altri vanno divisi, per riguardo alla maniera in cui furon raccolti e fissati, in 3 categorie. L'embrione e i primi feti della serie, che ottenni dall'amicizia di varii colleghi, furon fissati *in toto*, quale in miscela cromo-acetica, quale semplicemente in alcool. Fino a che la mucosa gastrica è nei primi stadii del suo sviluppo non c'è bisogno, per ottenerne una sufficiente conservazione, di ricorrere ad una tecnica speciale: non possedendo ancora epitelio glandulare capace di secrezione specifica, essa equivale, sotto questo rapporto, ad un altro organo qualsivoglia. È solo più tardi che gli elementi glandulari assumono l'attività chimica necessaria alla autodigestione post-mortale. E infatti, mentre i feti dal n. 1 al n. 5 mi servirono ottimamente per l'esame, dovetti rinunziare ad altri

(1) L'età di questo e degli altri feti è calcolata in base alle misure dei feti stessi, secondo la regola suggerita dalla Scuola ostetrica di Torino. La lunghezza rispettiva dei feti era: nel n° 2, 9 cm.; nel n° 3, 13 cm.; nel n° 4, 16 cm.; nel n° 5, 18 cm.

di maggiore età, raccolti e conservati allo stesso modo, perchè se tutti gli organi in generale si erano mantenuti inalterati, la mucosa gastrica era ridotta in uno stato disastroso.

Per gli stadii di sviluppo successivi ricorsi dunque a una tecnica diversa. Dal chiarissimo prof. Tibone, direttore della Clinica ostetrica dell'Università di Torino, ottenni il permesso (e ne lo ringrazio ora di gran cuore) di utilizzare per le mie ricerche il materiale fresco offerto da tutti quei casi in cui l'intervento operativo inducesse per necessaria conseguenza la morte del feto. Il primo di tali casi fu per l'appunto il feto a termine (n. 10), intorno a cui promisi nelle pagine antecedenti precisi ragguagli. Si trattava di una donna con viziatura pelvica di 2° grado che, in fine di gravidanza, non intendeva assoggettarsi al taglio cesareo: essendo perciò indispensabile sacrificare la vita del feto, fu operato, previo rivolgimento, il *trivellamento della testa;* e dal feto, consegnatomi appena compiuta l'estrazione, io potei togliere lo stomaco mentre il cuore funzionava ancora. Descrivo minutamente soltanto questo caso, perchè mi preme dar la prova della freschezza del materiale di studio impiegato, avendo essa il massimo peso nella valutazione dei reperti. Per gli altri, mi limiterò a dire che i pezzi furon raccolti con la più grande rapidità immediatamente dopo la morte dei rispettivi feti; sì che la loro freschezza era superiore a quella stessa dei due casi di giustiziati.

I pezzi appartenenti a questa categoria, che va dal n. 6 al n. 14, furon fissati, subito appena raccolti, in liquido di Zenker e in liquido di Hermann; di alcuni pochi feci la fissazione anche in liquido di Flemming.

Quelli, infine, provenienti dai soggetti di maggior età (a partir dal bambino di 1 anno sino agli individui più adulti) li tolsi dalla mia vecchia collezione, di cui ho avuto già occasione di parlare. Tale collezione è composta, nel suo nucleo fondamentale, da stomachi che io stesso raccolsi all'Ospedale Maggiore di Milano, col gentile consenso della Direzione.

A questo proposito, colgo assai volentieri l'occasione per porgere il tributo della mia riconoscenza all'egregio dottor Visconti, prosettore dell'Ospedale stesso, che mi concesse ospitalità larga e cordiale nel suo Laboratorio, durante circa 3 mesi. Non appena era assodato un decesso tra i malati del Nosocomio, il cadavere veniva trasportato all'Istituto anatomo-patologico; e quivi io poteva, senza perdere un minuto di tempo, introdurre nello stomaco una sonda, e, traverso questa, versare entro la cavità gastrica un liquido fissativo che impedisse l'autodigestione della mucosa e mi permettesse di trovarla in buono stato all'ora dell'autopsia. Molte e gravi dif-

ficoltà tecniche dovetti superare, che è inutile descriva minutamente; ma, nonostante anche le numerose prove inconcludenti, riuscii con questo mezzo a procurarmi 24 stomachi ben conservati. A questi aggiunsi, man mano che se ne porgeva a me il destro, altro materiale, ottenuto in maniere diverse, come pezzi di mucosa distaccatisi in gastropatici durante il sondaggio, e pezzi presi dal vivo direttamente, in atti operativi determinati, in genere, nei casi favoritimi, dalla presenza di tumori.

L'esame di tutto questo materiale mi giovò indirettamente per il presente lavoro, come del resto mi giovò, per controllare alcuni fatti, anche l'osservazione di stomachi di altri animali, in ispecie cane, coniglio, cavia; ma io ho scelti, fra tanti, ed ho enumerati solo quegli stomachi umani che hanno importanza diretta nell'argomento trattato, e che, o a cagione della loro giovine età, o in seguito ad alterazioni patologiche, presentano nelle glandule elementi in via di scissione. Quanto agli stomachi in condizioni morbose, io mi occuperò qui puramente e semplicemente di ciò che riguarda la loro maniera di rigenerazione, allo scopo di trarne ammaestramenti riferibili all'accrescimento normale.

Degli stomachi più giovani, in cui il tessuto muscolare non ha ancora molta consistenza, sì che, al microtomo, l'azione della lama non ne resta soverchiamente difficoltata, ho fatte sezioni comprendenti l'intero organo in tutti i suoi diversi strati. Ma, a partire dal 4° mese di età endo-uterina, per ottenere sezioni sottili a sufficienza, sfuggendo la durezza legnosa della tonaca muscolare, ho seguito sistematicamente il metodo di dissecare dai varii pezzi la relativa mucosa, mantenendola sempre irrorata dal liquido fissativo, e distenderla subito, mediante spilli, su lamine di sughero che immergevo rapidamente nel liquido di conservazione. Tra gli altri vantaggi, la distensione accurata della mucosa offre quello di permettere sezioni ben perpendicolari alla superficie e quello, pur notevole, di far sparire le grandi pliche transitorie dovute agli spostamenti del connettivo sottomucoso. I pezzi furon tutti inclusi in paraffina, e le sezioni furon fatte sempre in serie. Dell'embrione e dei feti più piccini ho sezionato ed esaminato lo stomaco per intero: degli altri, ampii tratti delle diverse regioni.

Per ogni pezzo allestii numerosi preparati, usando tutti i varii metodi atti a porre in evidenza questa o quella particolarità di struttura, in modo che l'uno completasse l'altro.

Per le sezioni dei pezzi induriti in liquido di Hermann e di

Flemming, mi servii della colorazione con ematossilina e safranina, seguita da lavatura in alcool cloridrico, nella maniera consigliata da Bizzozero (1). Metto questo metodo al posto d'onore perchè, mentre dà nitida la colorazione specifica del muco, palesa insieme distintamente le figure cariocinetiche. La sostanza mucosa si colora in violetto-azzurro (diverso di tono e di intensità secondo la sede e la maturità della sostanza stessa); i granuli delle cellule si tingono in grigio-scuro: i nuclei allo stato di riposo in rosso-bruno sbiadito, e i nuclei in scissione al contrario in rosso vivacissimo. La fig. 12 (tavola II) può dare un' idea dei preparati eleganti e dimostrativi che il metodo è capace di fornire (2): se insisto su ciò, gli è perchè in questi ultimi tempi molti altri espedienti furono tratti in campo per la colorazione specifica del muco, e stupisco che nessuno abbia adottato questo che, alla prova, si rivela pratico e più sicuro degli altri.

Per le sezioni dei pezzi fissati in altro modo, dovetti servirmi di metodi molteplici. Non accennerò neppure a quelli che sono nella ordinaria tecnica microscopica: ne indicherò soltanto alcuni, meno ovvii, che pur mi resero ottimi servigii.

La reazione della safranina, già segnalata da Paneth (3), mi riuscì assai utile. La safranina impartisce al muco delle cellule mucipare un bel color rosso-giallo che spicca limpidamente sul rosso-fucsina assunto da tutto il resto. Questa reazione è di una evidenza perfetta: però non è scevra di inconvenienti. Non si possono conservare durevolmente i preparati che se ne ottengono, perchè se si rendono stabili con la chiusura, anche sostituendo al balsamo del Canadà una soluzione concentrata di zucchero, il giallo non resiste a lungo: il contrasto dei colori diminuisce prestissimo e dopo pochi giorni a dirittura scompare. Convien quindi conservar le sezioni nella *camera umida*, fino a che se ne voglia ripetere l'esame. — Un secondo inconveniente è questo: mentre quasi tutte le specie di safranina, qualunque ne sia la provenienza, dan la reazione caratteristica nella mucosa intestinale, son rarissime invece quelle che la dànno nella mucosa gastrica. Ciò non deve recar sorpresa, perchè si sa che nel nome di muco noi comprendiamo un

---

(1) Bizzozero, *Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. 27, nota 2ª, 1892.

(2) Si osservi che nei preparati sono visibili anche particolarità di struttura che, a fine di semplificare il mio còmpito, non ho riprodotte nelle mie figure, perchè senza importanza nel caso speciale: ad esempio, la struttura granulare del muco.

(3) Paneth, *Arch. f. mikr. Anat.*, vol. 31, fasc. 2°, pag. 115.

complesso di sostanze la cui natura chimica non è ben definita: esse son diversissime tra loro ed hanno in comune soltanto certi caratteri. Il muco delle caliciformi intestinali è tutt' altra cosa da quello delle mucipare gastriche; e queste medesime, nel fondo e nella regione pilorica, sono tra loro ben differenti. Ho sperimentato con esito negativo parecchie qualità di safranina: finalmente ricorsi alla cortesia del prof. Bizzozero, che graziosamente mi cedè una parte di quella stessa che a lui aveva ottimamente servito una diecina d'anni fa per i suoi studii sulle glandule del tubo digerente; e questa diede anche a me risultati favorevoli, come attestano alcune figure della mia 3ª tavola.

Valido aiuto mi porse pure l'uso, assai semplice, della vesuvina. Essa non dà metocromasia, ma gradazioni diverse dello stesso colore, sensibilissime e molto utili.

Una difficoltà da superare, per compiere un esame rigoroso, era quella di rintracciare con sicurezza le mitosi: cosa della massima importanza, poichè a me premeva di precisar la sede e l'energia della proliferazione cellulare, in ogni periodo dello sviluppo. Impiegando il primo metodo di cui ho parlato il problema è facilmente risolto: ma ho già detto che non sempre mi è stato possibile fissare i pezzi in liquido di Hermann, e lo studio delle mitosi era sovratutto necessario negli stadii iniziali dello sviluppo, per esaminare i quali io non avevo a mia disposizione se non stomachi di feti conservati in alcool o in miscela cromo-acetica. — Il metodo suggerito da Bizzozero nel 1886 (1) mi servì magnificamente. Il liquido di Ehrlich da me prescelto fu quello a base di safranina. Arrestando la decolorazione in acido cromico al momento opportuno, si riesce ad aver tinte in rosso brillante ed intenso esclusivamente le figure cariocinetiche: nei nuclei in riposo si colorano soltanto pochi e isolati granuli di cromatina: tutto il resto del preparato assume appena una sfumatura di colore. Volendo discernere meglio le altre parti della sezione, si può fare successivamente una colorazione del fondo che giova anche ad accentuare il contrasto. Col carmino d'indaco, che colora il fondo in azzurro, io ottenni dei preparati bellissimi, specialmente nei casi in cui il materiale era fissato in Zenker. Questo metodo fu per le mie ricerche un ausiliario prezioso; io me ne servii costantemente a guisa di controllo di tutte le altre colorazioni, le quali non sempre permettono di rinvenire le mitosi con facilità e con certezza.

---

(1) Bizzozero, *Zeitschrift f. wiss. Mikroskopie*, vol. III, pag. 24.

SCHEMA SOMMARIO DELLO SVILUPPO.

Esaurita così questa specie di presentazione del materiale di studio, esporrò in maniera molto riassuntiva i risultati ottenuti. Giudico infatti perfettamente inutile riferire minuzie pedantesche: non farò quindi meticolose descrizioni sistematiche dei singoli stomachi e tanto meno dei singoli preparati. La descrizione più efficacemente dimostrativa che io possa offrire è quella iconografica; perciò, mentre sull'aspetto e sui rapporti degli elementi mi limiterò a dir solo le particolarità più caratteristiche, ho largheggiato, per contro, nelle figure che son copiate tutte fedelmente dal vero, col sussidio della camera lucida e del tavolo di Zeiss.

Nelle pagine che seguiranno io tenterò soltanto di animare le immagini riprodotte, e mi sforzerò di seguir da vicino l'intimo processo della loro evoluzione, scrutandone la causa ed il modo.

Credo opportuno dar subito in mano al lettore il filo direttivo della esposizione analitica cui mi accingo. E condenso in poche proposizioni i risultati fondamentali delle mie ricerche.

I.

Il modellarsi dei primi abbozzi delle glandule è indipendente dal vero differenziamento specifico, ed è determinato invece da pure condizioni meccaniche perfettamente analizzabili.

II.

Il differenziamento vero ha inizio soltanto dopo che lo schema della mucosa è delineato, nè potrebbe cominciar prima perchè esso è in istretto rapporto con la posizione topografica degli elementi e con le condizioni diverse del loro metabolismo. Rappresenta perciò una conseguenza, non già una causa.

Tale differenziamento segue una norma costante in tutta la mucosa che tappezza lo stomaco.

La specificazione delle mucipare parte dall'alto delle creste epiteliali e procede verso il basso; quella glandulare si inizia nel punto più basso degli infossamenti e procede verso l'alto (1). *Quando gli elementi neutri son tutti differenziati, si ha un limite netto tra cellule mucipare e cellule glandulari.*

III.

Appena le cellule si sono differenziate, al limite dei due differenziamenti (vale a dire in quei punti in cui si trovano le forme cellulari specifiche più giovani), si stabiliscono i relativi focolai di moltiplicazione. Questi centri germinativi specifici, gradatamente, col progredire del differenziamento, si spostano avvicinandosi, e, al termine del differenziamento stesso, si trovan situati l'uno immediatamente al disotto dell'altro.

IV.

Il congegno dello sviluppo, dopo il differenziamento, muta indirizzo; ma il mutamento è, semplicemente ed esclusivamente, una conseguenza meccanica della legge anzidetta sulla sede della proliferazione.

Tale l'organizzazione schematica dello sviluppo e dell'accrescimento. A questa trama, si verranno man mano aggiungendo altri risultati che illustreranno più minutamente il meccanesimo dello sviluppo stesso e permetteranno di svisce-

---

(1) Nel descrivere le sezioni di mucosa gastrica, io le immagino sempre collocate in quella stessa posizione in cui è più logico guardarle al microscopio, e cioè orizzontalmente, coi fondi ciechi dei tubuli in basso e coll'epitelio superficiale, quello che guarda il lume dello stomaco, in alto, così come sono costantemente raffigurate in qualunque trattato d'istologia. Per ragioni di comodità e di chiarezza, parlerò quindi spesso di parti *alte* e parti *basse*, ed eviterò i termini corrispondenti che sarebbero più esatti di *interne* ed *esterne*, perchè questi ultimi, nel caso speciale, ingenerano facilmente confusione, potendosi riferire, oltrechè al lume dello stomaco, al lume delle singole glandule.

rarne le modalità, che son diverse a seconda dell'età e della regione (1).

Sin d'ora però è manifesto che, nello sviluppo ontogenetico, io assegno una estrema importanza alle cause puramente meccaniche. Questo concetto potrà a taluno sembrare ardito nel suo materialismo: io mi lusingo per altro che chi vorrà darsi la pena di continuar la lettura di queste pagine non lo giudicherà temerario e converrà che esso ha per base una salda compagine di fatti. Vedrà insieme come il non aver ancora tenuto conto dei fatti stessi e, più, il non essersi fieramente ribellati al dogma teleologico, abbia recato per conseguenza una interpretazione arbitraria, non rispondente al vero. Cade qui in acconcio dichiarare che è mio intento combattere per l'appunto l'interpretazione che ha regnato sino ad ora senza contrasto, più che le conclusioni di questo o quell'autore, chè anzi certi fatti osservati da altri varranno a confortare le mie idee contro l'opinione stessa di chi li ha descritti. È per questa ragione che tra i molti lavori io ho scelto, per farne la discussione polemica, solamente alcuni pochi che dell'opinione comune sono i rappresentanti più autorevoli, quelli che in certo modo fan testo in materia, e le cui conclusioni sono accettate da tutti e riportate anche dai trattati di istologia più recenti.

Dopo aver provata la giustezza della interpretazione nuova che io presento, mi propongo di dimostrare anche che essa è l'unica che permetta di spiegare razionalmente tutti i fatti accessorii e di risolvere le varie questioni che sono in discussione; oltre di ciò, che essa offre pure il modo di risolverne altre non dibattute ancora. E ne porgo un esempio con una domanda che è nuova: quali cause determinano la differenza di struttura tra la region del fondo e la region pilorica?

Mentre questa differenza di struttura tra due parti di uno stesso organo sembra, a primo aspetto, debba opporsi al con-

---

(1) Le *conclusioni parziali* son disseminate nelle pagine seguenti, ma facilmente reperibili perchè stampate in corsivo.

cetto epigenetico che domina tutto il mio lavoro, il concetto stesso troverà invece una valida controprova nello studio delle modalità diverse che il meccanesimo di sviluppo, pur obbedendo sempre alla legge generale da me additata, segue nell'una e nell'altra regione.

A rendere più limpidi i diversi concetti fondamentali ne dividerò la trattazione in più capitoli. E studierò precisamente

nel 1°, in che consista il processo primitivo di sviluppo;

nel 2°, come si presentino i primi segni delle varie modificazioni chimiche, nella mucosa del fondo e in quella pilorica;

nel 3°, finalmente, qual sia il processo di sviluppo ulteriore.

Capitolo I.

MECCANESIMO DELLO SVILUPPO PRIMA DEL DIFFERENZIAMENTO.

§ 1. *Passaggio dall'epitelio stratificato all'epitelio semplice.* — Il punto di partenza dello sviluppo istologico è costituito, nella mucosa gastrica umana, da un epitelio stratificato (Tav. I, fig. 1).

Due parole a questo proposito. Il Laskowsky (1) riteneva che il foglietto fibro-intestinale fosse rivestito da uno strato unico di cellule. Il Brand (2) invece dimostrò che l'epitelio è da principio stratificato, e il Koelliker (3), nella seconda edizione del suo *Trattato di Embriologia*, accettò quest'idea e ammise che l'epitelio cilindrico stratificato si riducesse poi ad uno strato solo. Il Sewall (4) descrisse al contrario la mucosa gastrica come costituita, nel primo suo periodo, da

(1) Laskowsky, *Sitzb. d. Wiener Akad. d. Wiss.*, vol. 58, pag. 137, 1868.

(2) E. Brand, « Beiträge zur Entwicklung der Magen, und Darmwand ». Inaug. Dissert., Würzburg, 1877.

(3) A. Koelliker, « Entwicklungsgeschichte », 2ª ediz., pag. 851, 1879.

(4) H. Sewall, *Journ. of physiology*, vol. 1°, pag. 321, 1878.

un unico strato epiteliale, e poi nelle fasi ulteriori, da parecchi strati. E il Toldt (5) pure non esitò a considerare l'epitelio come costituito da uno strato solo nei primi periodi di vita.

Come si vede, le opinioni sono molto disparate. Ora la questione è assai più importante di quanto possa sembrare a occhio e croce, perchè essa, una volta risolta, ci permetterà di interpretare i disegni di alcuni lavori in modo diverso dai loro autori, e ci offrirà quindi la possibilità di combattere le loro conclusioni con buoni argomenti. Se, invero, io riescirò a dimostrare che certi fatti descritti a proposito delle glandule debbono riferirsi a un'epoca di sviluppo in cui, sebbene l'apparenza possa trarre in inganno, la formazione delle glandula non è per anco iniziata, avrò nella maniera più persuasiva dimostrato nel tempo stesso che i fatti medesimi non possono alle glandule attribuirsi.

Le mie osservazioni mi han posto in grado di asserire che, effettivamente,

« *l'epitelio stratificato rappresenta lo stadio primo dello* « *sviluppo istologico: esso non tarda però a disporsi in uno* « *strato solo* ».

La ragione delle contraddizioni cui ho accennato è duplice. Anzitutto, in una stessa mucosa gastrica, allorchè essa è molto giovane, esistono contemporaneamente stadii diversi di sviluppo nelle diverse porzioni. Bastino a convincer di ciò i reperti dello stomaco di embrione in cui si riscontrano tutte le varie fasi riprodotte nelle figure 1, 2, 3 e 4. Non si ha dunque un quadro netto in guisa che sia possibile, passando da uno stomaco ad un altro men giovane, farsi subito un'idea chiara delle variazioni successive. Inoltre, appena l'epitelio si è disposto in un unico strato, cominciano i suoi elementi a modificarsi: riesce quindi arduo orientarsi, tanto più che assai limitate sono le zone in cui si può sorprendere questo unico strato in atto. Io ho riferita succintamente la lettera-

---

(1) C. Toldt, l. cit.

tura della questione ; ma, leggendo i lavori, ben si comprende che anche quelli che parlano di un solo strato lo riferiscono a quel periodo dello sviluppo in cui il profilo della mucosa ha già delle ondulazioni, vale a dire a quella fase in cui già sono apparsi i primi abbozzi delle glandule.

Si tratta qui invece di un vero epitelio cilindrico liscio e semplice, come dimostra la fig. 3, ed in cui non esiste la minima traccia dei rudimenti glandulari che solo più tardi avranno origine da esso.

Il passaggio dall'epitelio stratificato allo strato unico (fig. 2) si effettua in modo tale che può illudere l'osservatore, per le ragioni indicate poc'anzi. Non è però difficile dimostrare che la figura 2 debba essere interpretata precisamente così, e che in essa nulla si riscontri che abbia in qualche modo attinenza con la formazione delle glandule. Vediamo in breve il meccanesimo di questo passaggio.

L'epitelio stratificato, nell'embrione di 2 mesi e $^1/_2$ che io ho studiato, presenta rarissime figure cariocinetiche: non ce ne sono più di 6 in tutta la mucosa, che io ho sezionata ed esaminata assolutamente per intero. Si noti che, di queste 6, due non appartengono all'epitelio stratificato, ma si trovano in punti che hanno già assunta la disposizione in uno strato solo (vedi fig. 2-*e*). Le mitosi sono invece men rare nel connettivo (sebbene nel tratto di mucosa che io ho riprodotto non se ne vedano); e ciò significa che in questa fase dello sviluppo, mentre il connettivo cresce in proporzione all'aumento di superficie delle pareti gastriche, l'epitelio al contrario ha pochissima attività riproduttiva e segue passivamente l'allargarsi del connettivo sottostante, su cui è direttamente impiantato. Ne deriva che, aumentando esso di superficie senza un aumento corrispondente nel numero dei suoi elementi, deve per necessità diminuir di spessore. Una prova della decompressione che l'allargarsi del connettivo induce nell'epitelio, la si ha anche nel fatto che, mentre nell' epitelio stratificato non ancora modificato gli elementi son disposti nel senso perpendicolare alla superficie (vedi fig. 1), sono cioè stipati l'un

contro l'altro, durante il passaggio di cui parliamo essi si espandono, per quanto irregolarmente, in tutti i sensi.

L'aspetto quasi generale della mucosa è quello che la fig. 2 riproduce nella sua metà destra. Si potrebbe dire, sebbene inesattamente, una vacuolizzazione dell'epitelio; entro di esso, tra cellula e cellula, si formano piccole cavità (fig. 2-*c*) di forma irregolarmente sferica, le cui dimensioni vanno man mano crescendo, e che finiscono (fig. 2-*d*) con l'aprirsi verso la superficie libera, dando luogo così ad uno strato epiteliale unico che guarda il lume del ventricolo. Qualche cosa di perfettamente simile a questo ha descritto Sacerdotti (1) nella mucosa rettale di un feto di bue lungo 35 millimetri e di un altro lungo 8 centimetri: a tale descrizione sono dedicate 4 figure della sua tavola. Nelle sezioni questi spazii si mostrano, naturalmente, vuoti; essi sono però con ogni probabilità, una specie di cisti, piene di liquido. Debbo far questa ipotesi per rendermi ragione della cosa: cavità vuote non possono determinarsi, e ad ammettere l'esistenza di una secrezione mi spinge non solo il pensiero che questa è l'unica spiegazione plausibile, ma anche il reperto di Sacerdotti che ha trovato nell'intestino, entro tali cavità, un contenuto mucoso. Nell'epitelio gastrico il contenuto non è mucoso (la colorazione specifica non ha dato infatti alcun risultato), ma si può pensare benissimo che le cellule secernano di già un liquido, qualunque ne sia la costituzione, dal momento che la biologia ci insegna esser capaci di secrezione anche gli elementi non differenziati.

Dove la mucosa ha uno spessore notevole, il liquido secreto non trova facile sbocco alla superficie e determina le cavità sferiche in discorso; la quantità del liquido e le dimensioni delle cavità aumentano proporzionatamente e fan fronte, sino ad un certo limite, alla decompressione dell'epitelio e all'allargamento della superficie; nel tempo stesso gli elementi situati

---

(1) C. Sacerdotti, *Intern. Monatschrift f. Anat. u. Phys.*, 1894, vol. XI, fasc. 12.

negli strati superiori, di mano in mano che vien loro a mancare la resistenza di sotto, si adagiano gradatamente sul connettivo.

Ho detto che la vacuolizzazione dell'epitelio non è assolutamente generale; ci sono infatti limitati tratti di mucosa in cui le cavità mancano, o perchè si sono di già aperte, oppure anche perchè non si sono prodotte a causa dello spessore minore dell'epitelio che rendeva più facile il versamento diretto del liquido secreto entro il lume dello stomaco. E in tal caso, come attesta la stessa figura 2 nella sua metà sinistra, si ha semplicemente la superficie dell'epitelio molto frastagliata, con avvallamenti irregolari.

Non avrei descritte queste particolarità di fatto che per lo scopo precipuo del mio lavoro non hanno sostanziale importanza, se esse non servissero a dimostrare che a questa fase altri ha dato una interpretazione fallace (1).

A me ora preme solamente di porre in chiaro che nella fig. 2 gli abbozzi glandulari non ci sono, e le cellule han tutte la stessa costituzione chimica.

Nel paragrafo 3° sarà fornita la prova che, in istadii più progrediti di sviluppo, il differenziamento non è ancora cominciato. A proposito di ciò io prego chi legge di tener presente che certi fatti i quali avvengono in un periodo ulteriore sono la chiave di quelli antecedenti; quindi per dar subito di ogni asserzione la dimostrazione diretta dovrei stancarlo

---

(1) Il lavoro del Salvioli (*Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. XXV e *Journ. intern. d'Anat. et de Physiol.*, vol. VII, 1890) risente in tutte le sue parti di questo errore di interpretazione, perchè gli stadii di sviluppo da lui esaminati sono tutti anteriori a quelli con cui egli credè di aver che fare. La sua fig. 6 corrisponde perfettamente alla mia fig. 2 e non rappresenta punto un abbozzo di glandula: si noti che è tratta dalla stessa mucosa gastrica di embrione di coniglio lungo 42 mm. da cui è tratta pure la sua fig. 2, la quale ha l'aspetto evidente di un epitelio stratificato, precisamente come la mia fig. 1. E le figure intermedie debbono perciò riferirsi non a sollevamenti e ad infossamenti che preludano alla formazione delle glandule, ma a quegli avvallamenti irregolari di cui ho fatto cenno, che con la formazione delle glandule non hanno rapporto alcuno.

eccessivamente con sospensioni e con ritorni che nuocerebbero alla chiarezza; preferisco seguire, sin che è possibile, l'ordine cronologico dell'esposizione, e partendo dagli stadii iniziali dello sviluppo, passare man mano a quelli immediatamente successivi, esaurendo volta per volta l'argomento.

Intanto, anche senza la prova decisiva che porterò tra poco, alcune semplici considerazioni possono concorrere a far ritenere giusto quanto ho affermato sino ad ora. Il connettivo, in tutto lo stomaco dell'embrione di 2 mesi e $^{1}/_{2}$, è perfettamente liscio, senza alcuna sporgenza. Dove l'epitelio è distaccato dal connettivo (vedi, ad es., la fig. 2), solamente qualche leucocito migrante protrude sul livello normale. Il distacco della mucosa è dovuto probabilmente alla contrazione della tonaca muscolare, per l'azione del fissativo. A piccolo ingrandimento si vede benissimo che la circonferenza dell'epitelio è maggiore di quella del connettivo. Di qui le irregolarità nel contorno inferiore dell'epitelio, che, allo stato fresco, dobbiam supporre invece regolarmente e perfettamente aderente allo strato mesodermico. Ora, una partecipazione del connettivo alla formazione delle glandule nessuno può negare; vedremo poi se questa partecipazione sia attiva oppur passiva, ma è ad ogni modo fuor di dubbio che esiste, giacchè il connettivo non perde mai il contatto con l'epitelio, e presenta dei sollevamenti in corrispondenza delle creste, degli infossamenti in corrispondenza dei tubuli glandulari. Se il connettivo è liscio, dunque, ciò significa che gli abbozzi delle glandule non han cominciato a formarsi.

Ancora: ho saggiato tutti i varii metodi di colorazione, e non mi è stato possibile rintracciare una qualsiasi differenza nella costituzione chimica delle cellule. Non ci sono se non lievissime sfumature di colore, talvolta in una medesima cellula, le quali dimostrano soltanto che in alcune di esse una parte si è potuta espandere ed un'altra è rimasta compressa. Si noti che queste sfumature si riscontrano non solo nelle sezioni colorate con la vesuvina, che io ho riprodotte nella 1ª Tavola, ma anche nei preparati allestiti con altri colori che

per le cellule differenziate non hanno alcuna affinità elettiva. E la vesuvina stessa colora in maniera ben diversa gli elementi specificati.

Finalmente, un'osservazione non priva di interesse. Si afferma da tutti e l'ho affermato dianzi io pure, che il grado di sviluppo è diverso nelle diverse regioni dello stomaco. Non bisogna però credere che tale diversità sia casuale e capricciosa. Chi ha cercato di determinarla con un po' d'esattezza, ha detto che sviluppo più rapido ha la regione pilorica, fondandosi sul fatto che quivi la mucosa raggiunge assai presto uno spessore considerevole. Ora, quest'ultimo fatto è verissimo, ma la spiegazione non è giusta; vedremo invece a suo tempo come la mucosa pilorica compia il suo sviluppo molto tardivamente.

Nell'embrione di 2 mesi e $^1/_2$ si possono ben localizzare le fasi diverse di sviluppo.

L'epitelio stratificato rappresenta la fase meno avanzata, e se ne trova ancora un po' nei pressi del cingolo pilorico e del cardias; lo stadio di passaggio occupa le pareti del ventricolo; e soltanto in corrispondenza della grande curvatura è situato l'epitelio semplice, in cui già si rinvengono le prime modificazioni degli elementi che costituiscono uno stadio di sviluppo ulteriore. Tale divisione è molto logica e, per chi accolga le idee che ho esposte, assai facile a intendere; giacchè data la forma speciale dello stomaco, la grande curvatura è precisamente la linea che subisce, nell'accrescimento di dimensioni dell'organo, un allargamento maggiore, specialmente sul fondo cieco, e gli estremi pilorico e cardiale all'opposto son proprio i due punti in cui l'allargamento è più lento e più limitato.

§ 2. *Prime modificazioni morfologiche nelle cellule dell'epitelio semplice.* — Abbiam veduto nel paragrafo antecedente come gli strati plurimi dell'epitelio finiscano col ridursi in uno strato unico e piano di cellule (fig. 3). In questo strato, appena formatosi, le cellule sono sensibilmente eguali l'una

all'altra, e tutti i nuclei sono orientati allo stesso modo, collocati cioè verso l'estremità cellulare che guarda il lume dello stomaco.

Limitatissimi però sono i punti in cui si presenta una immagine così netta, una serie così regolare di nuclei disposti tutti sulla medesima linea; perchè ben presto comincia a prodursi uno spostamento dei nuclei stessi, indizio di un mutamento di forma del corpo cellulare.

Analizzando il fatto, possiam persuaderci che ogni qual volta un nucleo è disceso ad un livello più basso dei nuclei vicini, si è pure spostata la massa del protoplasma rispettivo, la quale si è allargata nella sua parte inferiore, e che, corrispondentemente, i nuclei vicini si sono un po' elevati e gli elementi cui essi appartengono han cominciato ad espandersi verso l'alto (cioè nell'unica direzione in cui manchino le resistenze) e sporgono più o meno leggermente sulla superficie del piano cellulare (fig. 4-A).

In altri punti vediamo il fatto inverso: la figura 4-B ci mostra parecchie cellule col nucleo lievemente abbassato, che par quasi premano e sospingano un elemento isolato tra mezzo a loro a modificar la sua forma e a far prominenza verso il lume dello stomaco.

Infine troviamo nelle figure 4-C e 4-D due bei saggi dell'adattamento reciproco che gli elementi han subito nella loro forma, senza abbandonare il contatto diretto col connettivo.

Le modificazioni morfologiche osservate dal Toldt, a cui io alludevo nelle prime pagine, appartengono a mucose gastriche in cui è molto più avanzato lo sviluppo, e non corrispondono a queste. Queste non sono state ancora descritte da nessuno.

Nelle figure 4-C e 4-D è netta la differenza che gli elementi presentano nella loro forma. Gli uni sono, più o meno regolarmente, sferici; gli altri sono foggiati a pera, hanno cioè una base d'impianto sottile e nella loro estremità superiore si allargano in tutti i sensi.

Ora, dobbiam domandarci: innanzi tutto, sono le cellule

dell'epitelio gastrico specificamente diverse tra loro sin dalla loro origine? sono esse insomma intimamente differenziate anche quando appariscono in tutto simili? E deve quindi la prima disuguaglianza che si manifesta essere interpretata come segno che il differenziamento originario comincia ad esternarsi, a divenire appariscente?

Senza arrivare sin là, è per lo meno legittimo pensare che ci troviamo di fronte a un principio di differenziamento specifico? O con altre parole, rappresentano le cellule piriformi i futuri elementi mucipari, e le cellule sferiche i futuri elementi glandulari?

Io rispondo negativamente a tutte queste domande, per parecchie ragioni. Faccio osservare, prima d'ogni altra cosa, i rapporti stretti che legano le due forme diverse: c'è una vera e propria reciprocità di adattamento che mal si concilierebbe con l'idea della preformazione. È da notare poi l'assenza di ogni colorazione specifica, che sebben non basti, da sola, a far rigettare l'ipotesi del differenziamento da chi ammette che esso sia invisibile, non depone ad ogni modo in favore di esso.

Se invece di complicar le cose semplici, tentando di mettere in accordo i fatti con giudizii formati antecedentemente, noi abbandoniamo ogni prevenzione e i fatti indaghiamo con scrupolosa obbiettività, dobbiam convincerci che qui nulla giustifica la supposizione che si tratti di un vero differenziamento. Ci troviamo in presenza di una modificazione di forma e niente altro. E che alla modificazione di forma non corrisponda una modificazione nell'intima struttura e nei caratteri chimici degli elementi lo provano i fatti positivi di cui ragionerò, tra poco, nel paragrafo 3°, i quali dimostrano, senza dubbio possibile, che in una fase di sviluppo ulteriore le cellule sono ancora tutte sostanzialmente uguali nonostante la forma diversa, la quale è determinata esclusivamente dalla pressione maggiore o minore che esercitano le cellule contigue; e che, oltre di ciò, la forma stessa è labile e muta col mutare delle condizioni meccaniche che agiscono su di lei.

Conchiudo quindi, senz'altro, così:

« *Le prime modificazioni di forma che si stabiliscono tra gli elementi dell'epitelio non han nulla che fare col vero differenziamento specifico, e son solo espressione di un adattamento plastico reciproco delle cellule, di cui si possono seguire le varie fasi.*

Queste modificazioni, quantunque diano inizio alla formazione dei tubuli glandulari, rappresentano non un atteggiamento morfologico definitivo delle cellule, ma soltanto un momento transitorio della loro forma ».

C'è ancora un punto oscuro nella questione. Chi non si appaghi di assodare i fatti, ma voglia anche scrutarne la origine, deve ricercare qual sia la causa che determina le prime differenze di forma tra le cellule dell'epitelio.

Di certo, la causa cercata non risiede nell'aumento di volume di singoli elementi isolati. Le cellule si mostran tutte, all'incirca, della stessa grandezza. Si osservino le varie fasi dell'adattamento che nella fig. 4 io ho riprodotte con esattezza di contorni meticolosa e si giudichi se le cellule piriformi sian proprio maggiori delle sferiche. Dobbiamo inoltre fare una considerazione: se tale aumento si potesse provare ci darebbe, è vero, una ragione plausibile del movimento descritto, ma non ne chiarirebbe l'intima causa, perchè dovrebbe essere spiegato a sua volta e, per di più, riescirebbe incomprensibile.

C'è invece un altro fatto, che è palpabile, che si capisce facilmente e che spiega la cosa in modo molto semplice.

Mentre nell'epitelio stratificato la facoltà di riproduzione degli elementi è assai debole, tanto che gli elementi stessi, appunto a cagion di ciò, finiscono col disporsi in uno strato solo; quando invece han preso tutti contatto col mesoderma, cioè col tessuto donde viene il plasma nutrizio, cominciano subito ad assumere una energica attività proliferativa. — Del che parecchie sono le prove. — Ho già detto che delle 6 mitosi numerate in tutta la mucosa dell'embrione studiato, due appartengono allo strato unico (vedi fig. 2 *e*). Ora, la proporzione è significativa, perchè nello stadio da me esaminato sono minuscole le zone in cui l'epitelio ha già la detta dispo-

sizione; se ne trovano rari punti isolati, simili a quello della fig. 2, nella fase di passaggio, lungo le pareti dello stomaco, e un breve tratto continuo in corrispondenza della grande curvatura. Quivi non ho trovate mitosi; ma non dobbiamo meravigliarci che in sì piccolo spazio non si riesca a vedere altre scissioni in atto, se pensiamo alla rapidità con cui una cellula si divide in due. È ormai dimostrato che l'intero processo della cariocinesi si compie entro lo spazio di 3 ore e, per taluni elementi, anche in minor tempo: il Flemming ha veduto compiersi delle scissioni nell'intervallo di una mezz'ora. — Che sia certo però il risveglio del potere di moltiplicazione, lo dimostra indirettamente anche il fatto che gli elementi, appena disposti in uno strato solo, diventano cilindrici: e ciò significa che si comprimono l'un l'altro.

La prova più convincente poi è che, a partire da questo momento dello sviluppo, l'epitelio aumenta di continuo la propria superficie; e tale aumento è non solo assoluto ma anche relativo all'allargarsi dello strato mesodermico.

Appurata questa notevole attività di riproduzione, a me pare non si debba cercar altro: essa è la causa dei mutamenti di forma di cui ci siamo occupati, in quanto accresce la pressione laterale delle cellule. Ho sempre detto sin qui che gli elementi sono sensibilmente eguali l'uno all'altro; ma non ho mai detto che essi sono eguali esattamente, matematicamente. — La fig. 3 mostra che l'uguaglianza fra cellula e cellula non è perfetta ma è solo approssimativa, allo stesso modo che solo approssimativamente è liscia la superficie del connettivo. Date queste due condizioni si capisce come qualche elemento sfugga alla pressione delle cellule vicine espandendosi verso la superficie libera, vale a dire nella direzione in cui non trova resistenza. La cellula non può spostarsi *in toto*, perchè si è impiantata sullo strato mesodermico che gli fornisce il nutrimento: lo spostamento si limita perciò solo alla massa principale del protoplasma, ma è sufficiente a determinare l'adattamento che abbiamo esaminato.

§ 3. *Circostanze caratteristiche nella formazione degli abbozzi glandulari* (1). — Ho accennato più volte fuggevolmente a fatti che costituiscono la base fondamentale della mia dimostrazione: ora è il momento di guardarli addentro e di rinvergarne il significato.

Facciamo innanzi tutto un breve esame comparativo tra la fig. 5 e la fig. 6. La prima è tratta dalla mucosa gastrica del feto di 3 mesi. La seconda rappresenta uno stadio di sviluppo immediatamente successivo, ed è presa dallo stomaco del feto di 3 mesi e $^1/_2$.

Nella fig. 5 si vedono piccoli infossamenti del connettivo, in cui si addentrano germogli epiteliali che si fanno di mano in mano più profondi. Questi germogli sono relativamente radi e distano alquanto l'uno dall'altro.

Nella fig. 6 i germogli che si approfondano nel connettivo sono più fitti, e, in uno stesso campo microscopico, più numerosi. L'aumento del loro numero deve essere stato assai considerevole, perchè nel frattempo anche la superficie della mucosa si è ingrandita notevolmente. Osservando la figura 6 è facile convincersi che, per quanto i singoli infundiboli siano ora più vicini, si conservano pur sempre indipendenti l'uno dall'altro: ognuno di essi è in diretta comunicazione soltanto con la corrispondente fossetta superficiale. Dunque, necessariamente, si son formate anche nuove fossette; e germogli e fossette nuove non possono derivare che dall'epitelio superficiale. Non si può logicamente pensare il contrario.

Un altro fatto lampante è che in entrambi gli stomachi in discorso tutte le cariocinesi, senza eccezione, son situate nella estremità inferiore dei gruppi cellulari che penetrano entro il connettivo (vedi fig. 5 - *d* e *h*). Neppur col metodo di colorazione suggerito da Bizzozero, che ho già detto esser per le

(1) A scanso di equivoci dichiaro che, se conservo, per comodità, l'appellativo di *abbozzi glandulari* impiegato da tutti quanti, intendo significare con simile termine non che i germogli dell'epitelio abbiano già alcunchè di glandulare, ma semplicemente che essi rappresentano il germe delle future glandule.

mitosi veramente delicatissimo, mi fu possibile, fra tante, riscontrarne una sola nelle cellule disposte alla superficie.

Da questi due fatti, che hanno importanza capitale nella questione, è possibile trarre illazioni logiche atte a chiarire in tutti i particolari il vero meccanesimo di formazione degli abbozzi glandulari. — Lo farò tra breve: per ora mi limito alla conclusione seguente:

« *Appena han cominciato a delinearsi i primi abbozzi delle glandule le figure cariocinetiche hanno sede esclusiva nella estremità inferiore di essi: gli abbozzi glandulari successivi prendono origine dall'epitelio superficiale, il quale non possiede elementi capaci di scindersi, ma riceve il materiale nuovo dagli abbozzi preesistenti* ».

Dal che risulta in modo patente che le cellule sferiche non sono glandulari perchè da esse han vita anche nuove cellule piramidali; e che le cellule piramidali alla lor volta non diverranno tutte mucipare perchè son precisamente esse che formano i nuovi abbozzi glandulari.

La ragione unica per cui finora tutti, trovandosi di fronte alle due forme diverse, cominciarono senz'altro a discorrere di cellule mucipare e di cellule glandulari, è il loro aspetto: in ispecie per le cellule piramidali è suggestivo il fatto che, nell'adulto, alla sommità delle creste, l'epitelio di rivestimento assume fogge in tutto simili. Ma anche nell'adulto l'epitelio superficiale trova, a determinar la forma dei suoi elementi, le medesime condizioni che si rinvengono qui. Non è la forma il segno di una individualità cellulare caratteristica; e la stessa mucosa gastrica ce ne offre esempii evidenti.

Nel fondo del neonato (vedi Tav. II, fig. 12) le cellule mucipare più giovani che pur son già certamente mucipare hanno la stessa precisa forma delle glandulari contigue, e per decidere se un elemento appartiene all'una o all'altra specie occorre renderne manifesti con la colorazione specifica i caratteri chimici. Lo stesso accade per lo stomaco dei bambini e degli adolescenti; nel colletto delle glandule, in corrispondenza al così detto tratto intercalare, se non si fa la colora-

zione specifica, mucipare e glandulari giovani non si distinguon tra loro. Nella mucosa pilorica poi la cosa è anche più persuasiva: infatti, sino ad oggi, appunto perchè non si è metodicamente adoperata la colorazione specifica, si sono interpretate senza contestazione come glandulari cellule che sono invece schiettamente mucipare: e di ciò vedremo nel prossimo capitolo le prove esaurienti.

La forma dunque è semplicemente il prodotto di un adattamento meccanico, e soltanto in certi casi può divenire un carattere acquisito del tipo.

Chi, per rimanere nel campo della mucosa gastrica, volesse opporre a ciò l'esempio delle cellule delomorfe, che han per contrassegno una impronta tutta speciale, troverà a suo tempo, in queste stesse pagine, la risposta. E troverà anche, andando innanzi, altri validi argomenti a sostegno della mia tesi. Si è fatta una deplorevole confusione tra differenza morfologica e vero differenziamento specifico; e non si è ancora pensato a separar nettamente due fenomeni di cui l'uno non ha che vedere con l'altro; perchè il differenziamento vero è il risultato di modificazioni chimiche indotte dal metabolismo dell'ambiente, e non l'emanazione di una forza astratta animante le cellule.

Nel caso nostro, poi, la forma non è nemmeno stabilmente durevole; nel paragrafo 5° dimostrerò che son proprio le cellule che divennero piramidali per le prime quelle che formano gli abbozzi glandulari; viceversa abbiam già visto che gli elementi finora ritenuti glandulari, moltiplicandosi, sostituiscono quelli piramidali. Se volessimo perciò indicare con gli usati nomi il vero avvenire fisiologico degli elementi, dovremmo chiamar future mucipare le prime cellule sferiche e future glandulari le prime piramidali: denominazione che, per quanto sembri paradossale, sarebbe assai meno inesatta di quella generalmente adottata.

§ 4. *Rapporti anatomici tra epitelio e connettivo.* — I fatti di cui ci occupammo nel paragrafo 3°, sebbene gettino un fascio

di luce sulla questione che sto trattando, non bastano, da soli, a risolverla pienamente. Per ricostruire nella sua complessità il congegno dello sviluppo, è necessario por mente anche a taluna di quelle che paiono particolarità minute e sono invece circostanze importanti.

Non è possibile comprendere come si svolga il movimento cellulare della mucosa gastrica se prima non si mette bene in chiaro che cosa esattamente debba intendersi per strato unico.

Abbiam veduto come non ci sia mai un momento in cui lo stomaco si trovi ricoperto per intero da un epitelio semplice e piano: tutte le sue varie parti, però, quale prima, quale dopo, subiscono la stessa trasformazione. Ragioni essenzialmente meccaniche ci hanno spiegata la differenza nell'epoca di sviluppo tra i punti diversi della mucosa gastrica; ma, fatta eccezione per tale differenza cronologica, il processo si svolge egualmente dovunque.

Anche altri osservatori hanno parlato di strato unico. Però, secondo alcuni, esso comparirebbe soltanto allorchè gli abbozzi glandulari han cominciato a determinarsi; oltre di che sarebbe limitato esclusivamente alla parte superficiale della mucosa. Secondo altri, invece, l'epitelio sarebbe semplice nei primi periodi, e diverrebbe stratificato poi in alcuni punti, per un accumulo di elementi da cui deriverebbe la glandula primordiale, e di cui può dare un'idea la mia fig. 7.

Tra quanti hanno studiato lo sviluppo normale della mucosa gastrica, solamente il Laskowsky (1) e lo Schenk (2), che furono tra i primissimi a far ricerche su tale argomento, sostennero che le glandule son dovute a rialzamenti ed infossamenti del foglietto fibro-intestinale, rivestito da uno strato unico di cellule cilindriche. Io credo che questi autori, se son caduti in errore nell'attribuire al connettivo una funzione che

(1) Laskowsky, l. c., 1868.
(2) S. Schenk, « Lehrbuch der vergleichenden Embryologie », p. 117, 1874.

esso non può compiere, abbian però intesi perfettamente i rapporti anatomici tra connettivo ed epitelio.

Esaminiamo le altre due opinioni. La prima è dimostrata infondata dalla mia fig. 3; non c'è bisogno d'altro per persuaderci che l'epitelio non rimane stratificato negli infossamenti, come ha creduto, ad esempio, il Brand. Meno improbabile sembra dunque l'altra ipotesi: vediam dunque se davvero la stratificazione, una volta scomparsa, ritorni in qualche punto.

Il risultato dei miei studii in proposito è diametralmente opposto:

« *A partir dal momento in cui l'epitelio si è disposto in uno strato solo, ogni cellula epiteliale, per tutta la durata della sua vita, si mantiene costantemente in contatto col connettivo. In altri termini, lo strato unico si conserva sempre tale, nonostante le modificazioni cui va incontro la mucosa per la formazione delle glandule* ».

La fig. 15-A della Tav. II riproduce a piccolo ingrandimento la vera fisonomia della mucosa gastrica nel feto di 3 mesi; l'epitelio è disposto in uno strato solo tanto nei punti più elevati quanto negli infossamenti. Nel feto di 3 mesi e $^1/_2$ (fig. 6) avviene la stessa cosa. Si rivolga l'attenzione segnatamente all'abbozzo glandulare più piccolo della fig. 5, e, nella fig. 6, al punto *d* che il controllo delle sezioni contigue dimostra essere anch'esso un germoglio appena iniziato. L'epitelio si mantiene semplice anche nelle fasi ulteriori, e semplice è nella mucosa dell'adulto.

Facile mi sarebbe riescito dimostrare la verità, riportando nelle mie tavole esclusivamente figure che costituissero prove positive delle mie asserzioni; ma io avevo il dovere di tener conto scrupolosamente pur di quei pochi dati che giustificano, in certo modo, l'opinione opposta alla mia, ed è per questo che ho pubblicate anche le figure 5 e 7. Intendo con ciò di rispondere preventivamente alle obbiezioni eventuali di chi ne avesse vedute di simili.

Sta in fatto che, nella mucosa gastrica del feto di 3 mesi, immagini che corrispondono alla fig. 5 non sono rarissime.

Ed esse fanno, a tutta prima, supporre che gli abbozzi glandulari siano costituiti da elementi che si moltiplicano alla rinfusa, siano cioè gettoni epiteliali pieni, in cui soltanto le cellule disposte alla periferia serbano l'aderenza col connettivo, mentre quelle situate al centro sono lontane dal mesoderma. Deriva da tale concezione una difficoltà grande nello spiegare in che modo poi si tubulizzino i germogli solidi dell'epitelio.

A definir la controversia, gioverà una considerazione. L'immagine offerta da una sezione microscopica molto sottile, pur riproducendo esattamente la disposizione che gli elementi hanno in realtà, può condurre a idee del tutto false: se non dovesse sembrare un vano giuoco di parole, direi che talvolta risultano da singole sezioni figure schematiche che, nella lor verità, sono bugiarde. — Il taglio ha talora dei curiosi capricci; ed anche se il taglio cada in maniera perfetta, sezioni isolate possono ad ogni modo produrre illusioni e, per conseguenza, interpretazioni erronee. Bisogna tener sempre presente che un preparato microscopico il quale abbia sol pochi micromillimetri di spessore, non ci dà se non l'immagine di un piano: immagine incompleta, in quanto manca la terza dimensione.

Perciò è necessario che l'osservatore non circoscriva l'indagine a figure singole, ma riconnetta logicamente una sezione alle sezioni precedenti e a quelle susseguenti, per ricostruirne con accuratezza l'insieme. Così facendo io ho potuto convincermi che l'abbozzo glandulare non è altro che una ripiegatura dell'epitelio semplice, e merita il nome di ammasso che gli si è dato da parecchi solo perchè, nei suoi primi periodi, le cellule opposte si toccan tra loro. Le sezioni trasverse degli ammassi stessi risolvono la questione: così in alto come in basso, il reperto è costantemente quale ci è rivelato dalla fig. 8: non una cellula epiteliale ha abbandonato il contatto immediato del connettivo. La fig. 8 ci dice anche che questi ammassi non sono sempre regolarmente circolari, ma in alcuni casi sono dilatati in un senso e ristretti nell'altro. L'esame diligente di molte sezioni perpendicolari in serie conferma il

reperto: certi abbozzi glandulari tagliati nella dimensione minore si possono seguire in parecchie sezioni; mentre quelli che dànno l'illusione di un ammasso nel vero senso della parola, di uno zaffo epiteliale pieno, cessano prestissimo. In questi casi (vedi fig. 5) gli elementi che in sezione sembrano non toccare il connettivo, perchè non aderiscono al connettivo che nella figura è ai lati dell'abbozzo, han viceversa contatto col connettivo che sta innanzi o che sta dietro all' abbozzo medesimo e che è rimasto fuori della sezione.

Lo stesso ragionamento deve farsi a proposito della fig. 24, nella 3ª tavola, ove, al centro di un piccolo abbozzo, si vede una cellula che, al par di quelle di cui ho parlato testè, sembra, e non è, staccata dal connettivo.

Passiamo alla spiegazione della figura 7. Il Toldt ha descritti, come punti di partenza della formazione glandulare, degli aggruppamenti di cellule sul tipo di questi. Le figure che egli porta a dimostrazione del suo asserto sono molto discutibili, e più tardi avrò occasione di riparlarne. La mia figura illustra certo meglio delle sue il concetto sostanziale della descrizione che egli fa nel contesto del lavoro. Senza che si produca alcun dislivello nel connettivo, egli dice, alcune cellule sferiche si aggruppano tra le cellule piramidali; i limiti fra una specie e l'altra di elementi sono marcati: forme di passaggio non si trovano. Il piccolo ammasso (*d*) chiuso dalle cellule piramidali (*c*) sarebbe costituito, sempre secondo il Toldt, da *vere cellule glandulari rotondiccie*. Ebbene, io debbo dichiarare formalmente che, nonostante la minuziosità che ho posta nelle ricerche e il gran numero di sezioni che ho esaminato, non sono riescito a trovare se non due figure che si avvicinino in qualche modo alla descrizione del Toldt. Coscienziosamente le ho riprodotte ambedue.

La prima (Tav. III, fig. 24) era l'unica nel feto di 3 mesi che potesse far pensare ad un ammasso chiuso dalle cellule piramidali: era situata al limite tra regione pilorica e regione del fondo. Essa però non corrisponde alla concezione del Toldt, perchè l'ammasso è infossato nel connettivo e abbiam veduto dianzi come debba essere interpretato.

La seconda è precisamente la fig. 7, e l'ho trovata nel feto di 8 mesi e $^1/_2$, il cui sviluppo inoltrato esclude già di per sè stesso che essa rappresenti il primo inizio della formazione glandulare, poichè, accanto ad essa, sono molti tubuli di una discreta lunghezza (vedi fig. 6). Lo studio delle sezioni vicine svela il significato di questa immagine: essa è collocata in una plica trasversale della mucosa: e anche qui gli elementi sembrano e non sono lontani dal connettivo, perchè il connettivo si solleva tanto nelle sezioni antecedenti quanto in quelle susseguenti. È dunque una immagine affatto accidentale ed affatto eccezionale, che non si può elevare alla dignità di esempio tipico.

Come s'è visto, io ho scelto con gran cura le figure che sembravano più dimostrative contro le mie asserzioni, e credo aver data la prova, a dispetto di esse, che l'epitelio, una volta diventato semplice, semplice resta. Mi confortano in questa idea non solo i reperti del Laskowsky e dello Schenk, ma quelli più specialmente efficaci di Griffini e Vassale (1) e di Vivante (2), che ne sono la riprova sperimentale. Questi autori hanno studiata la riproduzione della mucosa gastrica nel cane; i primi per la regione del fondo, il Vivante per la regione pilorica. Sebbene essi non discutano affatto la questione, è nei loro disegni evidente la disposizione dell'epitelio in uno strato solo, senza il minimo accenno alla stratificazione, in tutte le diverse fasi.

Risolta la questione in questo senso, noi abbiam tolta di mezzo una delle difficoltà più gravi che ci ostacolavano il cammino, ed abbiamo ormai in mano tutti gli elementi necessarii a farci comprendere come si compia il processo primitivo dello sviluppo.

Come primo risultato logico della conclusione cui siam pervenuti, ecco spiegato il mistero della tubulizzazione delle

---

(1) L. Griffini e G. Vassale, « Sulla riproduzione della mucosa gastrica », Modena, 1888.

(2) R. Vivante, *Memorie della R. Accad. delle Scienze di Torino*, serie II, vol. 44, 1894.

glandule nella maniera più semplice, senza bisogno di ricorrere ad ipotesi fantastiche, come quella di un gettone epiteliale pieno che si canalizzi per distruzione o degenerazione delle cellule centrali.

Qual' è la direzione che prende l'accrescimento? Gli abbozzi glandulari, come abbiam visto, se talvolta si dilatano in un senso, restan però ristretti nell'altro, e le due pareti maggiori dell'abbozzo conservano il mutuo contatto. Ma la dilatazione è molto relativa e limitata, e l'accrescimento dell'abbozzo prende in seguito la direzione della lunghezza e non della larghezza; tanto che il risultato è un tubulo lungo e sottile, quasi perfettamente cilindrico; in tutti i casi poi l'accrescimento non avviene mai nello spessore, ma sempre nella superficie. E a riguardo di ciò, oltre ai risultati finali dell'accrescimento stesso, abbiamo un altro buon criterio di giudizio: l'asse delle figure cariocinetiche. L'asse delle mitosi è, nel nostro caso, sempre parallelo alla superficie; quindi l'accrescimento è pure parallelo. Per supporre che possa aumentare lo spessore, dovremmo trovare figure proliferanti il cui asse fosse verticale alla superficie, il che non accade mai (vedi fig. 5-*h*). Questo parallelismo alla superficie è regola costante nella moltiplicazione delle cellule epiteliali gastriche; esse si mantengono sempre aderenti al connettivo. Per il resto poi, che la scissione avvenga dall'alto al basso, o di fianco, od obliquamente, ciò è di importanza secondaria e dipende soltanto dalle condizioni di pressione in cui si trovano gli elementi. E dalla pressione medesima, maggiore o minore, dipende anche lo spostamento delle cellule il cui nucleo è allo stato di riposo; spostamento che avviene in entrambi i sensi. I gruppi cellulari infatti che si dilatano nei primi periodi della loro formazione, quando cioè v'è grande rarefazione nello strato connettivo in cui sono immersi, si restringono quando gli abbozzi diventan fitti.

L'estremità del corpo cellulare che tocca lo strato mesodermico da cui trae il nutrimento è, in certo modo, l'estremità orale: il liquido secreto, o, per dir meglio, escreto, perchè

ancora non è cominciata la funzione specifica, esce dall'estremo aborale, necessariamente. La cavità del tubulo esiste virtualmente sin dal principio; la presenza del liquido segregato dalle cellule la rende palese, la trasforma in un canale reale. Non escludo del resto la possibilità che a ciò concorra anche la decompressione del connettivo, in ispecie nella regione pilorica in cui le condizioni si fan presto diverse da quelle del fondo, come vedrem più tardi. La cavità virtuale è rappresentata dai punti di contatto delle cellule opposte fra loro; punti di contatto che, nello zaffo cellulare cilindrico, sono a dirittura minimi.

Per non tornar più sullo stesso argomento, dico qui che i punti riprodotti nella fig. 11 della 2ª tavola e nella fig. 29 della 3ª tavola sembrano anch'essi, come quelli della fig. 5, cordoni epiteliali pieni, e sono invece, come tutti gli altri, veri tubuli cavi. Immagini simili si rinvengono frequentemente in tutto il periodo dello sviluppo; nelle mucose in accrescimento ed in quelle adulte sono rarissime: sono dovute a irregolarità nella forma del tubulo, non perfettamente cilindrico.

E giacchè in questo paragrafo ho parlato dei capricci del taglio, di cui (per quanto io abbia cercato di riprodur nei disegni i punti più dimostrativi e più schematici) le mie figure offrono qua e là qualche esempio, non mi sembra inopportuna una domanda:

Le cellule degli abbozzi che sembrano sferiche o poligonali, son tali veramente? — In alcuni casi è assai probabile che siano invece cellule cilindriche o prismatiche in sezione trasversa; e ad ogni modo è fuor di dubbio che la famosa differenza spiccata tra le due forme cellulari su cui e il Toldt e il Salvioli hanno insistito tanto, finisce per sparire del tutto. Nella fig. 6 troviamo le cellule situate al fondo cieco dei tubuli perfettamente piramidali, come quelle che sono al vertice delle creste. Soltanto son disposte in senso contrario; e l'estremità più larga della cellula non è quella che è rivolta verso la superficie libera, ma quella che tocca il connettivo. Nelle figure 5 e 6 della 1ª tavola, il lettore voglia non tener

conto, per ora, della colorazione più intensa di alcuni elementi, perchè ciò si riferisce ad un argomento di pertinenza del II Capitolo, cui giungeremo tra breve; avrei potuto riprodurre punti in cui tale differenza di colorazione non esiste, e ho scelto invece questi, precisamente perchè servono a un duplice scopo. Il fatto ora considerato è una nuova poderosa prova contro il significato di differenziamento attribuito alle due forme diverse, perchè la loro diversità, se dipendesse davvero da una specificazione intima, dovrebbe man mano accentuarsi, dovrebbe risaltare sempre di più; e, all'opposto, sparisce. Alle due estremità, sì in alto che in basso, troviam cellule piramidali: nel tratto di congiunzione, cellule cilindriche. E la disposizione così regolare dei nuclei dimostra che è graduale il passaggio tra le piramidali superiori e le inverse piramidali inferiori.

§ 5. *Genesi meccanica degli abbozzi glandulari.* — Le cellule che prime hanno assunta, per adattamento, la forma cui possiamo, per comodità, lasciare il nome, imposto dal Toldt, di piramide tronca (sebbene in realtà non sia rigidamente tale) si elevano dal livello inferiore dell'epitelio solo di poco (vedi fig. 4-D); pure, trasportando verso la superficie libera la massa principale del loro protoplasma, hanno indotta nello strato più basso una decompressione che, aggiunta a quella cagionata dal continuo allargarsi della tonaca connettiva, ha permesso alle cellule rimaste chiuse entro le nicchie di divenire sferiche. Sferiche infatti sono le cellule isolate delle figure 4-C e 4-D, e sferiche, non tanto singolarmente quanto considerate nel loro insieme, quelle della fig. 7, la quale, in fondo, non rappresenta altro che un abbozzo glandulare comune, che, per accidentalità, è venuto a trovarsi in condizioni topografiche speciali. Faccio notare la cosa, perchè la forma sferica rappresenta lo stato naturale di qualunque cellula non compressa. Questa, e non altra, è la causa della loro colorazione più chiara, la quale ha contribuito a trarre alcuni in inganno. Le cellule sferiche sono dunque

elementi che non han subìta ancora alcuna modificazione, perchè tale non può considerarsi un ritorno alla forma primordiale, il quale rappresenta invece una perdita delle modificazioni già assunte; sono in conseguenza, fra tutte, le più embrionali, ed è perciò che in esse si accentra l'attività proliferativa. A spiegar la qual cosa, giova forse notare inoltre che, mentre negli altri elementi la superficie di contatto col sostrato nutrizio diminuisce, in esse aumenta; e, anche in seguito, tale superficie si conserva più ampia nelle cellule collocate alle estremità inferiori degli abbozzi glandulari.

Se la fig. 7 rappresentasse davvero il primo inizio degli abbozzi glandulari come lo concepisce il Toldt, le cellule sferiche racchiuse in basso divaricherebbero facilmente le cellule piramidali convergenti e non avrebbero bisogno di affondarsi nel connettivo, perchè l'affondamento non può essere cagionato da una inverosimile sagacia delle cellule, ma deve esser prodotto da una resistenza meccanica che elementi così duttili e cedevoli non sarebbero capaci di opporre. Prendendo invece come punto di partenza la fig. 4-D, si comprende agevolmente la cosa. Il connettivo è già un po' infossato in corrispondenza delle cellule sferiche; e la scissione di queste avviene in senso parallelo alla superficie. Quindi di mano in mano che le cellule figlie crescono e aumentano di numero, allontanano gradatamente le basi degli elementi piramidali, sì che questi a poco a poco sono spostati, convergono sempre più con le loro estremità superiori e finiscono per trovarsi l'uno sopra l'altro, precisamente come nell'abbozzo più piccolo della fig. 5. È in tal modo che si crea la resistenza indispensabile all'affondarsi degli abbozzi.

Di tale resistenza non ci dà idea il disegno dei due abbozzi men giovani nella stessa fig. 5, perchè le cellule poligonali sembran toccare la superficie libera, presso all'apertura delle fossette; e, se così fosse, esse moltiplicandosi dovrebbero riempir la fossetta medesima. Noi sappiamo però che al disopra di queste cellule che sembrano libere ce ne sono altre non comprese nella sezione e nella figura, perchè non dobbiam limi-

tarci a considerare della fossetta solo i due lati che cadono nella sezione, ma tutta la superficie circolare. Noi possiam dunque affermare con sicurezza che sempre i nuovi elementi, frutto della proliferazione, trovano la strada sbarrata dalle cellule situate al di sopra. Queste vengono così spinte verso l'alto; ma sono aderenti al connettivo e debbono quindi sollevar seco loro il connettivo stesso. Ora, rappresentando la base d'impianto delle cellule piramidali che contornano il piccolo gruppo di cellule rinchiuso una superficie relativamente più vasta di quella che è rappresentata dalla parte inferiore del gruppo medesimo, è naturale che la moltiplicazione cellulare trovi il suo sfogo nell'affondarsi entro il connettivo molle sottostante. Calco sulla parola affondarsi perchè finora si è quasi sempre parlato in modo esclusivo di sollevamenti delle cellule piramidali, mentre si tratta sostanzialmente di infossamenti degli ammassi cellulari nel connettivo. La fig. 5 attesta che il livello normale dell'epitelio è dato dal piano degli elementi superficiali e non dai gruppi profondi.

Va da sè che anche alcune cellule piramidali si elevano di alcun poco, ma solo secondariamente e in modo inverso a quello creduto sinora. E, in verità, se primi a determinarsi fossero i sollevamenti, questi dovrebbero essere più accentuati nella parte centrale degli altipiani superficiali; mentre è proprio il contrario che si verifica. Si ha un adattamento tutto passivo del connettivo, il quale in corrispondenza ai margini degli abbozzi vien leggermente stirato (vedi fig. 5-*f*), determinando così le primordiali creste dell'epitelio, e in corrispondenza agli abbozzi stessi per contro si infossa considerevolmente.

La moltiplicazione delle cellule che costituiscono gli abbozzi andrebbe tutta a spese dell'infossamento nel connettivo e del corrispondente piccolo sollevamento circolare di cui ci siamo ora occupati, se la superficie del connettivo conservasse sempre le stesse dimensioni: tale superficie subisce al contrario un ingrandimento incessante, e quindi una parte del prodotto della prolificazione è spesa a mantenerla coperta. Non dimen-

tichiamo che le cellule epiteliali sono bensì impiantate sul connettivo, ma possono, strisciando lentamente su di esso, mutar posizione senza perdere l'aderenza. La moltiplicazione ha luogo in fondo agli abbozzi; la decompressione dell'epitelio, dovuta all'allargarsi del connettivo, sarà evidentemente maggiore nei punti più lontani dagli abbozzi stessi, i quali pian piano si scostano l'uno dall'altro. Incessantemente dunque nuove cellule vengon sospinte dal fondo degli abbozzi, e mentre esse, appena raggiunta la superficie libera, assumono la forma piramidale simile a quella delle cellule che hanno sostituite, le antiche piramidali invece perdon la forma primitiva e, per necessità di adattamento, strette le une dalle altre, diventano cellule cilindriche, o, per esser più esatti, prismatiche (fig. 5-*e*). La forma tipica di cellula piramidale non può invero determinarsi e mantenersi se non là dove l'epitelio fa una curva, vale a dire dove la superficie basale d'impianto delle cellule epiteliali è molto minore della superficie apicale. E simili condizioni non si ritrovano più in questi strati cellulari che hanno una certa estensione e son disposti sul medesimo piano. — In qualunque senso sia sezionata perpendicolarmente la mucosa, tale piano presenta interruzioni di continuità, corrispondenti alle fossette che son disseminate a breve distanza tra loro. In sezione sagittale quindi si succedono con vece alterna germogli che penetrano nel connettivo e altipiani cellulari isolati. Naturalmente, isolati appaiono ma non sono in realtà: sono tutti comunicanti tra loro; nel piano superficiale le fossette costituiscono altrettanti fori, intorno ai quali il piano stesso è continuo. Ma il livello di questo piano non si mantiene eguale in ogni punto: intorno ai fori suddetti, cioè ai margini delle fossette che son tutt'una cosa coi margini degli abbozzi (fig. 5-*f*), abbiamo già assodato che si produce una elevazione del connettivo e dell'epitelio; invece, nei punti più distanti dai margini di cui parliamo, ossia al centro di quelli che in sezione sembrano altipiani isolati (fig. 5-*e*) manca qualunque spinta in questo senso, e gli elementi restano allo stesso livello del piano connettivo normale in cui erano prima; per

conseguenza, pur rimanendo dove sono, finiscono col trovarsi più in basso delle cellule collocate alla periferia, che si son sollevate. Si ha quindi, proporzionatamente e gradualmente, un nuovo adattamento della forma cellulare, in senso inverso all'adattamento che si era prodotto prima. — E nel feto di 3 mesi se ne possono sorprendere tutte le varie fasi. Difatti, mentre, quando il tratto superficiale è breve, gli elementi sono all'incirca allo stesso livello e i rispettivi nuclei anche, quando invece esso è un po' esteso la porzione centrale è collocata costantemente ad un livello inferiore, e i nuclei corrispondenti han cominciato ad orientarsi verso il basso. Val la pena di notar qui che le cellule di questa porzione centrale son precisamente quelle che più distano dalle cellule sferiche degli ammassi; son dunque per l'appunto quelle che prima delle altre eran divenute piramidali. Gli elementi che man mano si innalzano, possono espandersi sempre più liberamente nella loro parte superiore via via che diminuisce la resistenza degli elementi prismatici del centro. Per compenso a questi ultimi va sfuggendo la resistenza delle cellule piramidali che si sollevano, mentre aumenta di continuo la decompressione dovuta al persistente allargarsi del connettivo; e il doppio e inverso movimento delle due forme cellulari conduce alla formazione di nuovi abbozzi, determinati dall'incontrarsi di cellule piramidali dei lati opposti.

§ 6. *Concorso del connettivo alla formazione degli abbozzi.* — Ma, con ciò, non è ancora compiuto lo studio istogenetico degli abbozzi primordiali: v'è un lato della questione che ho soltanto adombrato e che conviene approfondire.

Intendo parlare della partecipazione del connettivo, argomento su cui tanto si è discusso, e su cui, appunto per ciò, conviene mettere i puntini sugli i.

Secondo il Brand, la parte che nella formazione delle glandule gastriche spetta all'epitelio si limita « ad una semplice « moltiplicazione delle cellule, cioè alla fornitura del materiale ». Molti altri autori hanno ammessa con lui la partecipazione

del connettivo: qualcuno sostiene che tale partecipazione attiva cominci sin dal principio, qualcun altro invece che cominci soltanto a un certo periodo dello sviluppo.

Il Toldt al contrario nega ogni importanza al connettivo, e attribuisce una vera azione esclusivamente all'epitelio. Questa idea non è peraltro salda e costante nello stesso Toldt, perchè l'idea opposta fa capolino a più riprese nel suo lavoro, e, per citare un esempio solo, a proposito delle fossette della mucosa pilorica, egli si dichiara convinto che fattore essenziale dell'aumento in lunghezza di esse sia l'accrescimento del connettivo. — Similmente Griffini e Vassale, pur accogliendo il concetto fondamentale del Toldt, credon tuttavia molto probabile che, a un certo grado avanzato di sviluppo, a formar le fossette glandulari contribuisca grandemente la neoformazione del tessuto connettivo. — E del pari il Salvioli pone tra le sue conclusioni questa: « Il connettivo, nei primi « periodi, non partecipa minimamente all'accrescimento delle « glandule; non è che più tardi che esso vi prende una parte « attiva ».

Ebbene, con tutto il profondo rispetto che ho per codesti valorosi scienziati, a me pare che nè l'una nè l'altra delle due opinioni contrarie si avvicini al vero. È in entrambe un errore pregiudiziale nel porre i termini della questione.

Il discutere infatti se sia *o* l'epitelio *o* il connettivo a determinare gli abbozzi glandulari presuppone quell'eterno concetto che non ha ragion d'essere, e cioè che gli elementi abbiano sin dal loro primo apparire il loro avvenire anatomico e fisiologico già stabilito, e che, in riguardo allo speciale còmpito di cui parliamo, non si tratti se non di precisare a quale dei due tessuti la natura abbia assegnato l'ufficio ereditario di adempierlo.

Nessuno degli autori, intendiamoci, parla esplicitamente di ciò: nessuno certo si compromette pronunziando frasi che patentemente contrastino coi principii generali che dominano inflessibili il pensiero scientifico moderno; ma viceversa tutti dànno come sicuri fatti che non possono essere in accordo

coi principii stessi. Del resto, certe espressioni abituali rivelano di per sè questo stato di cose: per darne un esempio, si usa molto dire: « l'epitelio *tende* a fare la tal cosa », senza darsi la briga di chiarire con dati di fatto ben particolareggiati le cause di tale tendenza, quasichè questa fosse una intenzione dell'epitelio.

E così, parlare di un concorso attivo del connettivo, descrivere propaggini, cordoni che il connettivo spinga spontaneamente entro l'epitelio a determinare la intelaiatura delle glandole, val quanto riconoscere al connettivo medesimo una intelligenza che io definirei a dirittura faceta. — D'altra parte, togliere al connettivo ogni importanza, per attribuirla tutta all'epitelio, significa non solo spostare da un tessuto all'altro la intelligenza inconcepibile di cui dicemmo, ma ammettere nel tempo stesso un'altra cosa egualmente inconcepibile, perchè contraria alle leggi della fisica, e cioè che il connettivo, per dar modo all'epitelio di aggruppare i suoi elementi nella maniera più acconcia alla formazione delle glandule future, si irrigidisca come una lastra metallica, per non turbare l'armonia della disposizione cellulare prescritta da un arcano volere.

Tutto ciò non resiste alla critica, e si dissolve innanzi alla prova dei fatti.

Incominciamo dalle propaggini del connettivo. Esistono davvero i cordoni, le linguette, le creste isolate che al connettivo furono attribuite? Siamo in presenza di un'altra di quelle illusioni cui ho accennato di già. A proposito della fig. 5, abbiamo visto come in tutte le sezioni perpendicolari della mucosa appariscano altipiani epiteliali isolati che in realtà non esistono. Per la ragione medesima anche il connettivo sembra avere delle creste isolate. In luogo di lasciarci influenzare dalla impressione che risulta dalle singole sezioni, cerchiamo di rappresentarci l'insieme della mucosa. Tanto se le glandule sono appena in abbozzo, quanto se sono ben sviluppate, possiam raffigurarci schematicamente il loro rapporto col connettivo con un facile espediente. Prendiamo un foglio

di carta e traforiamolo con un certo numero di spilli, in modo che gli spilli restino in sito, appoggiandosi con la loro testa alla superficie superiore del foglio. Se, fatto ciò, guardiamo la superficie inferiore del foglio di carta da cui pendono i varii spilli, vi troviamo un'immagine fedele, per quanto semplificata, della superficie libera dell'epitelio, a cui son connessi i corpi glandulari o i gruppi di glandule. Lo spazio che rimane vuoto deve immaginarsi occupato dal connettivo. In tal maniera si può render palpabile che solo le glandule sono isolate, ma il connettivo circola, per dir così, ininterrotto intorno ad esse, allo stesso modo che intorno alle fossette circola senza interruzione il piano dell'epitelio superficiale. — Se gli spilli sieno stati collocati convenientemente e noi immaginiamo di sezionare questa specie di riproduzione nel senso verticale, qualunque sia la direzione che daremo al taglio, alla superficie di tale taglio si disegneranno gli spazi tra gli spilli come se fossero isolati; ed essi saran più larghi o più stretti secondo che più radi o più fitti gli spilli siano stati disposti.

Seguendo le sezioni asseriate, si vede bene che così precisamente stanno le cose: e di fatto le sporgenze del connettivo, passando da una sezione all'altra, girano, si spostano a destra e a sinistra, si dividono in due, si riuniscono in una, ma non cessano mai di netto. Più evidente ci si mostra tale disposizione se facciamo delle sezioni trasverse, o anche solo se nelle sezioni verticali consideriamo i punti in cui le glandule avevano un decorso perpendicolare al taglio. Il connettivo sempre circonda il tubulo da ogni lato.

In ogni modo poi non si riscontra ciò che ha descritto, ad esempio, il Salvioli: vale a dire propaggini di connettivo che sporgono sottili e poi si ingrandiscono e si fortificano; se mai, anche attenendoci all'aspetto delle singole sezioni, dovremmo dire che si verifica il fatto inverso. — Si guardi infatti la fig. 5. L'ho tratta da un punto in cui l'epitelio era scollato, affinchè i contorni del connettivo risaltassero più nettamente. In corrispondenza della lettera *f*, il connettivo

mostra due punte sottili, tanto sottili che chi sa la cedevolezza di questo tessuto non può pensare con fondamento che esse abbian la forza di sollevar l'epitelio; noi abbiam già chiarito il loro significato. Ora queste sono le uniche punte (considerate in sezione, è sottinteso) che veramente sporgano sul livello normale del connettivo; però, secondo il concetto del Salvioli, il quale non parla di infossamenti, ma solo di sollevamenti, la propaggine attiva dovrebbe esser costituita da tutto il tratto di connettivo che sta fra i due abbozzi, e a cui son congiunte le due punte in discorso (fig. 5-*l*). Questo, in sezione, sembra un monticello molto largo, perchè i due abbozzi che lo comprendono distano parecchio tra di loro; viceversa, col progredire dello sviluppo, facendosi più fitti gli abbozzi (vedi fig. 6) i tratti di connettivo equivalenti sono bensì più alti, ma molto più sottili.

La questione delle sporgenze connettive si può rimettere nei suoi veri termini così: alle ondulazioni della mucosa corrispondono ondulazioni inverse di connettivo, le quali, poco a poco, col moltiplicarsi e coll'accentuarsi delle curve, si suddividono e si restringono. Al termine dello sviluppo e dell'accrescimento gli spazi connettivi interstiziali, in sezione, appaiono filiformi, in realtà sono foggiati a lamina.

Dunque, di partecipazione attiva non si può assolutamente parlare, e tanto meno si può dire che essa è maggiore nei periodi più inoltrati dello sviluppo che in quelli iniziali. Il connettivo, lo abbiam veduto nel paragrafo 3°, non fa che venire stirato in un senso o nell'altro, passivamente.

Ma non si può nemmeno togliere ogni importanza al connettivo come il Toldt per il primo ha tentato di fare, perchè il connettivo, pur comportandosi passivamente, come, del resto, passivamente si comporta anche l'epitelio, ha nella formazione delle glandule una funzione più che importante, necessaria.

Qui mi sorregge ancora una volta il reperto di Griffini e Vassale, i quali, sebbene dicano di concordar pienamente col Toldt in questo concetto, portano viceversa una prova formidabile contro di esso dimostrando che il piccolo otricolo

glandulare embrionale non giace per intero nello spessore dello strato epiteliale, senza essere infossato nel connettivo, come sostiene il Toldt, ma sorpassa già sin dal principio il limite inferiore dello strato epiteliale. Gli autori soggiungono che le immagini che potrebbero condurre ad accettare l'asserzione del Toldt son quelle che si ricavano da sezioni che capitarono sulla parte periferica dell'otricolo (1).

Eccoci dunque perfettamente d'accordo: anch'io ho dimostrato, con la fig. 4, che nel connettivo si produce un dislivello tostochè cominciano a manifestarsi i primi mutamenti di forma nelle cellule dell'epitelio.

Dico quindi, riassumendo:

« *La formazione delle glandule è in funzione dei rapporti anatomici stretti tra epitelio e connettivo. Unica causa veramente attiva è la proliferazione vivace degli elementi epiteliali; all'infuori di ciò, connettivo ed epitelio si comportano affatto passivamente. Ma i due tessuti non sono indipendenti: i movimenti e la disposizione dell'uno han relazione necessaria coi movimenti e la disposizione dell'altro* ».

Non credo di dover spendere altre parole su questo argomento, che pure è di fondamentale importanza, perchè la conclusione cui son giunto sgorga dai fatti numerosi che son venuto esponendo con diligenza. Essi pongono fuor di dubbio che se le cellule epiteliali non fossero tutte direttamente impiantate sul connettivo, e nel loro spostarsi non avessero a che fare con un tessuto così molle e così facilmente adattabile, lo schema che abbiam veduto delinearsi non potrebbe riescire come riesce; e rendon del pari evidente che se la superficie del connettivo non si allargasse di continuo, dap-

(1) La dimostrazione della obliquità delle sezioni riprodotte dal Toldt è data anche direttamente dalle sue stesse figure. Mentre l'autore afferma che l'epitelio superficiale è ad uno strato unico, in quelle determinate figure lo disegna però fedelmente dal vero come stratificato (vedi ad es. le sue fig. 8, 9 e 10); se le sezioni fossero perpendicolari l'epitelio apparirebbe semplice.

prima l'epitelio stratificato non potrebbe divenir semplice e poi non si formerebbero, come si formano, gli abbozzi nuovi delle glandule.

Gioverà in ogni caso, a rischiarare più organicamente il meccanesimo complessivo di questo primo sviluppo, recapitolare a modo d'epilogo le cose dette.

§ 7. *Compendio dello sviluppo iniziale.* — L'epitelio stratificato, avendo una proliferazione insignificante di fronte all'allargarsi del connettivo, deve diminuir di spessore: perciò le cellule degli strati superiori vanno gradatamente adagiandosi sul mesoderma. Quando l'epitelio è disposto in uno strato unico, tutti i suoi elementi comunicano direttamente col tessuto donde viene il plasma nutritivo; basta forse la miglior nutrizione a spiegarci come, a partir da questo momento, essi assumano una maggiore attività riproduttiva. Prima conseguenza di tale attività è che le cellule si pigiano l'una contro l'altra, e l'epitelio semplice si fa cilindrico. Persistendo la compressione, le cellule subiscono un adattamento plastico reciproco, occupando così uno spazio minimo: qualcuna può espandersi verso l'alto, qualcun'altra verso il basso, senza abbandonar mai il contatto immediato col connettivo. Ma in breve l'adattamento non è più sufficiente a far fronte all'incessante aumento di numero delle cellule con la superficie normale dell'epitelio: ha principio quindi un disquilibrio tra l'aumento della superficie epiteliale e l'aumento della superficie connettiva. E allora che cosa accade? L'epitelio è aderente al connettivo nè può staccarsi da esso. Se non ci fosse questa aderenza esso potrebbe sollevarsi verso la superficie libera; ma l'aderenza al contrario costituisce una vera resistenza a tale possibile movimento, mentre la cedevolezza del connettivo lasso si presta con facilità a una invaginazione dell'epitelio entro di esso. L'invaginazione comincia, com'è naturale, nei punti che offrono le condizioni migliori, vale a dire nei punti in cui qualche elemento, per la decompressione prodotta dallo spostarsi del protoplasma nelle cellule vicine,

ha riacquistata la forma sferica, è rimasto chiuso in basso e ha già indotto un piccolo dislivello nel connettivo. In tali elementi, che sono i più embrionali e i meglio nutriti, si accentra l'attività proliferativa dell'epitelio. Moltiplicandosi essi, sempre con l'asse della scissione parallelo alla superficie del connettivo, allontanano le basi degli elementi sovrastanti, i quali, riunendosi con le loro estremità libere, creano una resistenza alle cellule che giacciono nello strato inferiore; e queste, a mano a mano che aumentano di numero, si approfondano entro lo strato mesodermico e al tempo stesso sollevano alcun poco i margini degli abbozzi glandulari così formati. Il connettivo si adatta: anch'esso da una parte si infossa, dall'altra si eleva, tirato dall'epitelio. Intanto seguita ad allargarsi; quindi i germogli cellulari che si sono insinuati entro di esso si allontanano sempre più l'uno dall'altro, e, corrispondentemente si accresce la superficie piana dell'epitelio, a cui il nuovo materiale è sospinto di continuo dai germogli infossati, nei quali si è localizzata la moltiplicazione.

Dall'epitelio superficiale derivano gli abbozzi glandulari successivi, e precisamente dal punto centrale dei tratti di congiunzione tra una fossetta e l'altra. I margini delle fossette non cessano di innalzarsi: gli elementi che vi si trovano possono espandersi e divenir piramidali, ricoprendo e racchiudendo gli elementi più distanti dalle fossette che non si sono nè innalzati nè espansi. Questi all'opposto, per la decompressione indotta dal sollevamento delle cellule vicine e dall'allargamento del connettivo, finiscono per adattarsi in senso contrario, e dare origine ad abbozzi nuovi, i quali, in fondo, sono già fin dal principio dei tubuli, sebbene non abbian la forma perfettamente cilindrica e posseggano una cavità che è solo virtuale ma che sarà resa presto reale dalla secrezione.

In tutto ciò il differenziamento non ha nulla che fare. La localizzazione delle mitosi al fondo cieco degli abbozzi dimostra all'evidenza che le cellule sferiche non sono glandulari: se tali fossero non potrebbero produrre cellule mucipare, ed invece esse esclusivamente dan vita a tutte le cellule

nuove. La possibilità in cui si trovano le cellule piramidali di dare origine a nuovi abbozzi glandulari prova chiaramente a sua volta che queste non sono di già mucipare. Le une e le altre sono cellule neutre: la loro forma è labile e non rappresenta se non il risultato delle loro condizioni meccaniche.

I concetti che ho esposto sono semplici e, sovratutto, razionali.

La formazione delle glandule gastriche non fa che seguire, in fin dei conti, il meccanesimo embriologico della formazione di tutti gli organi, che consiste essenzialmente in una ineguaglianza di accrescimento delle diverse parti, per modo che quelle che aumentano di più in superficie formano delle pieghe rientranti o sporgenti, delle invaginazioni o delle estroflessioni. Questo non è il tipo unico, perchè in altri casi la scissione delle cellule è verticale alla superficie dello strato, e si formano così più strati dove ce n'era uno solo; ma tale è, ad ogni modo, lo sviluppo degli organi derivanti dall'ectoderma e dall'entoderma, ad esempio, nei vertebrati.

E questa a sua volta non è che la manifestazione di una legge anche più generale, che segna la grande distinzione tra lo sviluppo dei vegetali e lo sviluppo degli animali. Nei vegetali la superficie aumenta verso l'esterno perchè dall'esterno essi assumono il materiale di nutrizione: negli animali per contro la superficie aumenta verso l'interno, perchè all'interno si compiono i processi di assorbimento.

Capitolo II.

MODALITÀ DEL DIFFERENZIAMENTO SPECIFICO.

Il Salvioli, riferendosi allo stadio cui siam giunti finora col nostro studio, scrive testualmente così: « A questo punto noi possiamo dire che l'infundibolo è diventato un abbozzo perfetto della futura ghiandola, perchè sono già ben differenziati gli elementi che devono costituire le diverse parti di questa ». Ed egli è tanto convinto di ciò che il suo lavoro, si può ben dire, termina lì. L'ultima delle sue figure è precisamente un abbozzo con le mitosi localizzate al fondo cieco; e, quanto allo sviluppo ulteriore, egli aggiunge solo alcuni dati micrometrici sull'accrescimento dei tubuli e delle singole cellule, e accetta ad occhi chiusi le conclusioni del Toldt. — Cito, fra tutti, il Salvioli, perchè degli autori principali che studiarono lo sviluppo della mucosa gastrica è il più recente; e le sue conclusioni sull'argomento non furono, sino ad oggi, contestate da alcuno. — Basta quindi il suo esempio a dimostrare che, per gli osservatori antecedenti, la parte essenziale dello sviluppo è proprio quella che io ho trattata nel 1° capitolo; giunti a questo punto essi credono non manchi più se non di esaminare in qual modo gli abbozzi che, per loro, sono già sostanzialmente glandule schiette, aumentino di volume e di numero.

Io pongo la questione in tutt'altro modo: a mio giudizio quel che ho studiato nel 1° capitolo non è che il prologo, per dir così: e solo adesso comincia l'intreccio di quelle vicende che imprimono allo sviluppo della mucosa gastrica l'indirizzo definitivo e immutabile.

Sebbene lo sviluppo iniziale sia tutt'altro che complicato e si possa, come s'è visto, riassumere in poche parole, e seb-

bene esso non rappresenti che una fase preliminare di durata assai breve, alla sua analisi ho dovuto dedicare molte pagine, costrettovi più che dall'opera di ricostruzione, da quella di demolizione. Non ne sembri sproporzionata la mole, in verità ragguardevole: essa è giustificata dalla necessità di dipanare alcune questioni di indole generale e di sradicare i preconcetti dominanti che imbrogliavano lo studio intrapreso. — Ora che di tali impacci ci siam sbarazzati, si potrà procedere speditamente perchè facile è ormai reso il cammino.

Dopo aver stabilito come e perchè si formino gli abbozzi primitivi delle glandule, abbiamo assodato che gli abbozzi successivi continuano a prodursi per invaginazione dell'epitelio superficiale. Tale maniera di sviluppo, comune, in sul principio, a tutta quanta la mucosa che tappezza le pareti del ventricolo, cessa (in tempi che son diversi per la regione del fondo e per la regione pilorica) e dà luogo ad una maniera assai dissimile. — Anche chi non immagini come il mutamento avvenga, deve presumerlo indispensabile; giacchè nello stomaco dell'adulto gli elementi dell'epitelio superficiale sono tutti mucipari, e, se essi seguitassero a formare i nuovi abbozzi, sarebbero necessariamente mucipare anche le cellule del fondo cieco dei tubuli, che sono invece, come ognun sa, glandulari. — La nuova maniera ha pur essa un congegno semplice; che però, per quanto semplice, resta incomprensibile nei suoi particolari se non si chiariscono le cause che lo determinano. E queste, alla lor volta, non si possono precisare se non si risale agli inizii del processo, e se non si incomincia quindi dal ricercare come e perchè avvenga il mutamento di cui ho parlato.

Qui entrano in scena, accanto ai fatti puramente meccanici, fatti di tutt'altra natura: i fenomeni bio-chimici. — Importantissima è l'azione reciproca degli uni sugli altri: le prime modificazioni chimiche sono una conseguenza della posizione topografica degli elementi, sono cioè una conseguenza della

formazione degli abbozzi, i quali non rappresentano, appena modellati, se non una intelaiatura, direi, delle glandule future; e, viceversa, è lo stabilirsi del differenziamento specifico che induce il passaggio dal primo al secondo processo meccanico. Ciò non ostante lo scambio delle influenze è soltanto indiretto e i due ordini di fenomeni non vanno confusi tra loro. — Io li esaminerò dunque separatamente.

E separatamente studierò pure quel che accade nella mucosa del fondo e quel che accade nella mucosa pilorica. — Sullo sviluppo di quest'ultima si può dir non esista letteratura. Nessuno, ch'io mi sappia, ne ha fatto oggetto di studii speciali, se se ne tolga il Vivante, le cui ricerche però furono rivolte non allo sviluppo normale, ma alla riproduzione sperimentale. Parlano, è vero, della regione pilorica molti tra gli autori che hanno studiato lo sviluppo del fondo, ma ne parlano solo incidentalmente, e di risultati concreti sullo svolgersi di questa parte della mucosa gastrica non v'è se non un'unica conclusione che ripeton concordi tutti quanti: « le glandule piloriche hanno uno sviluppo assai precoce, in paragone di quelle del fondo ». — È troppo poco, in verità. E il peggio è che, a dispetto del plebiscito unanime, la conclusione è sbagliata di sana pianta. Lo sbaglio, se è dovuto in gran parte a insufficienza di tecnica, deriva anche, inevitabilmente, dai concetti pregiudiziali errati che avean posto su basi false tutto intero lo studio dello sviluppo. Richiamo quindi vivamente l'attenzione sulla mucosa pilorica, perchè i fatti che in essa hanno luogo e che non furono sino ad oggi osservati da alcuno, portan nuovo e vigoroso contributo di argomenti alla dimostrazione dei miei concetti fondamentali.

Prima di affrontar l'argomento, mi par cosa conveniente chiarire il significato di una parola che ricorre frequente in queste pagine. Per elementi epiteliali *neutri*, io intendo elementi che non sono in alcun modo differenziati tra loro. Nulla di più. Evidentemente la parola non ha valore assoluto, perchè considero queste cellule indifferenziate solo relativamente alla separazione netta in diverse specie che avverrà in seguito.

Anche desidero ricordare a chi legge che, nel 1° capitolo, ho posta la questione che sto per trattare in termini precisi, che si possono riassumere così:

« *I primi segni sensibili di modificazioni chimiche rappresentano il vero inizio della specificazione cellulare e non la integrazione di un immaginato differenziamento preesistente che non era punto cominciato* ».

E questa conclusione sarà confermata e rinforzata dal complesso degli altri miei risultati.

§ 1. *Nella mucosa del fondo.* — **Primo differenziamento glandulare.** — Nel feto di 3 mesi è possibile scorgere, con una osservazione molto diligente, una prima traccia di differenziamento specifico. Nel punto più basso di alcuni rari abbozzi glandulari (fig. 5-*g*), in ispecie di quelli che hanno già raggiunta una certa altezza e più profondamente son penetrati entro il connettivo, è dato vedere o una sola cellula o tutt'al più due o tre di esse assumere caratteri strutturali e chimici diversi da quelli delle altre cellule. Esse son colorate più intensamente dalla vesuvina, dall'eosina, dalla safranina; e che qui la maggiore intensità di colorazione sia dovuta, non ad una compressione maggiore delle cellule e quindi ad una maggior compattezza del protoplasma, ma ad una effettiva modificazione chimica, ad un vero e proprio differenziamento specifico lo dimostra il fatto che esse, per quanto lievemente, aumentano di volume e cominciano appunto in questo periodo ad avere contorni netti e decisi. Occorre però, nella maggior parte dei casi, molta attenzione per riconoscere tali caratteri, che sono limpidi soltanto in alcuni punti isolati, in cui lo sviluppo è più inoltrato: punti specialmente frequenti in quella porzione dello stomaco che è più lontana dalle estremità pilorica e cardiale.

Nel feto di 3 mesi e $^1/_2$ (fig. 6) è molto ridotto il numero dei tubuli il cui fondo cieco non sia occupato da cellule differenziate, le quali ora assai più frequentemente si vedono a gruppi di tre o quattro e si colorano meglio. — In questi

due primi feti la vesuvina si mostra superiore, per la prontezza dei suoi risultati, alle altre sostanze coloranti, con le quali è necessario lasciar lungo tempo le sezioni a contatto per riuscire a distinguere gli elementi differenziati da quelli neutri.

Nel feto di 4 mesi d'età e nei successivi (vedi fig. 9 e seguenti) la colorazione si fa sempre più spiccata e più rapida. — Le fig. 9 e 10 son tratte da preparati allestiti col metodo suggerito da Bizzozero per la colorazione dimostrativa delle cariocinesi: le cellule in discorso hanno quivi un colore lievemente roseo, perchè le sezioni furono sottoposte alla decolorazione in acido cromico: il fatto che nonostante tale forte decolorazione rimanga ancora visibile, per quanto tenue, la differenza tra cellule differenziate e cellule neutre prova che la specificazione è già progredita di molto.

La fig. 11 (da un feto di 5 mesi e $^1/_2$ — colorazione in ematossilina ed eosina) considerata in rapporto con le antecedenti, attesta che il differenziamento glandulare di cui parliamo si accentua sempre meglio e si diffonde progressivamente dal basso verso l'alto.

Le figure di cui sopra non riproducono l'aspetto generale dei varii stomachi, ma soltanto quei punti di ciascun d'essi in cui il differenziamento è più progredito: punti che, ripeto, si riscontrano di preferenza nella parte centrale della grande curvatura.

Differenziamento muciparo. — Nella mucosa del fondo dei feti di 3 mesi e di 3 mesi e $^1/_2$, all'infuori delle cellule glandulari testè descritte, non v'è traccia di un altro differenziamento. E per convincersi che ancora non esistono elementi mucipari, è sufficiente ricordare che l'epitelio della superficie libera, in tali stadii di sviluppo, continua a ripiegarsi ed infossarsi nel connettivo, dando luogo ad abbozzi glandulari.

Ho trovato i primi segni del differenziamento muciparo nel feto di 4 mesi (fig. 9-*d*). Esso ci è rivelato da una diversità di struttura, consistente in ciò, che alla sommità apicale delle cellule situate nella parte più alta dei sollevamenti comincia

a disegnarsi un piccolo calice che assume una colorazione più tenera, più delicata che il resto del protoplasma. E questa diversità è chiaramente percepibile, qualunque sia il colore impiegato. — Questo è certo il principio della specificazione, perchè non soltanto le dimensioni dei calici sono minime, ma, inoltre, non in tutti i sollevamenti si riscontrano tali figure caratteristiche. Parlo qui di sollevamenti perchè nello stadio a cui siam giunti, i tubuli sono tanto cresciuti di numero e sono talmente addossati gli uni agli altri che anche le relative fossette sono molto vicine, e i tratti di congiunzione tra loro costituiscono delle vere creste. È alla sommità di queste creste che si inizia la mucificazione: in alcuni casi posseggono il piccolo calice solo due o tre elementi collocati sul vertice; man mano che i primi calici vengono aumentando di volume, altri più piccoli compaiono nelle cellule immediatamente vicine.

In una fase ulteriore (fig. 10-*d*) è anche più evidente la gradazione nel volume dei calici: sì che par di assistere in certo modo alla diffusione del differenziamento: dagli elementi della sommità che ne rappresentano il centro, esso si propaga poco per volta verso la periferia ed invade le fossette.

Il contenuto quasi trasparente dei calici è evidentemente mucoso; il muco però è ancora così giovane che non è capace di dare, con la colorazione specifica, la reazione caratteristica. Questa appare più tardi, quando il muco, maturandosi, ha modificata e completata la sua composizione chimica; e solo allora si colora in bruno intenso con la vesuvina, in giallo con la safranina, in violetto col metodo di Bizzozero. — Per non ripetere due volte identiche immagini, mi son limitato a riprodurre i momenti successivi del differenziamento muciparo nell'ultima tavola, che riproduce lo sviluppo della sezione pilorica; ma, come sotto questo speciale punto di vista le mucipare piloriche si comportano allo stesso modo che quelle del fondo, così il lettore guardando la fig. 28 può farsi un'idea della maniera in cui si inizia la integrazione del differenziamento muciparo. Essa comincia nella porzione più alta delle

singole cellule e invade poi tutto il calice; similmente, si diffonde poco a poco alle cellule che sono accanto. Par quasi un secondo differenziamento.

Nella mucosa del fondo, la prima comparsa, in rari punti, della colorazione specifica in modo corrispondente alla fig. 28, l'ho verificata nel feto lungo 18 cm. (quello stesso da cui è tolta la fig. 10).

Nel feto di 5 mesi e $^1/_2$ con la colorazione specifica tutti i calici dànno la reazione, sebbene men chiara che nelle fasi successive; nella fig. 11 però non la si vede, perchè il muco è colorato dalla ematossilina, ed, essendo il pezzo fissato in Zenker, non si rivela che con una differenza d'intensità.

Colgo quest'occasione per far osservare che tutte le difficoltà di cui si è parlato per ottenere la colorazione specifica del muco spariscono assolutamente quando i pezzi sian freschi e ben fissati: in tal caso, nella regione del fondo, non solo tutti i metodi speciali suggeriti riescono benissimo, ma persino le colorazioni più comuni disegnano con evidente chiarezza i calici, e palesano distintamente tutte le cellule mucipare (1). — La fig. 11 ne fa fede. Con la semplice colorazione in ematossilina ed eosina vediamo che tanto il differenziamento

(1) In simili condizioni si ottengono preparati mirabili col metodo di Ramon, detto dei 3 colori, che è degno di essere segnalato. Il contenuto mucoso dei calici si colora di una speciale tinta viola tenue che si può dir caratteristica ed ha il valore di una vera e propria colorazione specifica: inoltre, mentre il protoplasma delle cellule indifferenti è di un giallo quasi puro, quello delle cellule già glandulari tende al verde. Nell'adulto poi la diversa proporzione del giallo predominante e del turchino che ne muta il tono, giova a distinguer rapidamente le delomorfe dalle principali. Si aggiungano i vantaggi già noti: il connettivo è di un bell'azzurro, e i nuclei sono di un rosso vivo che ne rende facile l'esame e agevola la ricerca delle cariocinesi. Il metodo è veramente consigliabile per la mucosa gastrica, perchè è sollecito e, più, perchè serve di fine controllo a riconoscere la freschezza del materiale: dal momento che la colorazione riesce così come io l'ho descritta soltanto nel caso che i pezzi sian conservati perfettamente; in caso contrario, anche se la fissazione sia ottima e le varie parti della mucosa serbino intatta la loro forma, il metodo in discorso dà risultati inferiori persino a quelli dei metodi più comuni.

muciparo (*c*) come quello glandulare (*b*) han talmente progredito che si sono da un lato già incontrati e che solo pochissime cellule sono ancora indifferenti (*a*). — È da notar però che non tutta la mucosa del fondo ha già quest'aspetto, e che tanto maggiore è la proporzione delle cellule neutre quanto più ci si allontana dalla parte centrale del ventricolo.

Nel feto a termine il muco ha raggiunto tal grado di maturità che la colorazione specifica, con qualunque metodo, riesce brillantissima (v. fig. 12 — metodo Bizzozero). Non si trovano più cellule indifferenti; gli elementi son tutti o muciparl o glandulari.

Comparsa delle cellule delomorfe. — Le due specie di cellule che si trovano nelle glandule adulte del fondo, in mancanza di nozioni precise sui loro rapporti funzionali, sono state distinte con nomi suggeriti dai loro rapporti morfologici. Il Rollett le ha chiamate cellule adelomorfe e cellule delomorfe; l'Heidenhain, rispettivamente, cellule principali e cellule parietali o di rivestimento.

La distinzione del Rollett ha per base l'evidenza della forma (dal greco δῆλος - palese, manifesto) e non è perfettamente giusta, perchè se è vero che le delomorfe son facilmente riconoscibili anche quando la mucosa è un po' deteriorata, le adelomorfe per contro non meritano affatto questo nome, che è solo dovuto a un difetto di tecnica: quando i pezzi vengon raccolti in buono stato di conservazione, anch'esse han limiti decisi e son separate distintamente le une dalle altre. Se le delomorfe si conservano bene anche molte ore dopo la morte, ciò si deve forse all'assenza di fermento peptico, il quale è probabilmente la causa della rapida distruzione delle altre cellule glandulari, comprese anche quelle piloriche e quelle duodenali (glandule del Brünner); ma entriamo allora in fenomeni post-mortali che si connettono all'azione fisiologica di tali elementi; allo stato fresco, le delomorfe son più evidenti, non perchè posseggano maggior nettezza di contorni, ma perchè le loro dimensioni sono più grandi, perchè esse hanno, al contrario delle altre cellule, affinità per i colori d'anilina, e, inoltre, sono intercalate nella parete glandulare in modo discontinuo, sì che restan separate fra loro e più agevole quindi riesce il rintracciarle.

La distinzione dell'Heidenhain è più giusta. Nell'adulto, di fatto, le cellule principali costituiscono la massa fondamentale del tubulo glandulare e le cellule parietali stanno applicate al lato

esterno delle cellule principali, facendo sporgere all'infuori la membrana propria, e non sempre raggiungono col loro corpo il lume della glandula. Se non che, queste ultime particolarità non si riscontrano nella mucosa che si sviluppa e le delomorfe non diventano parietali se non molto tardi; come e quando, vedremo a suo tempo. Per tali ragioni, io distinguerò le due specie di cellule coi termini di cellule *principali* e cellule *delomorfe*, che son termini precisi e non si prestano a ingenerare errori.

Molti osservatori han cercato di risolvere singoli problemi riferentisi alla mucosa gastrica, senza averne prima risolti altri fondamentali; e i risultati ottenuti sono stati sempre o inesatti o in alcune parti manchevoli perchè a chi compieva la ricerca restava necessariamente oscuro qualche lato importante della questione. Lo sviluppo della mucosa gastrica rappresenta un tutto organico, complesso ma indissolubile. I fatti che sembrano a primo aspetto di indole diversa si collegano strettamente fra loro. E ne vedremo in seguito parecchie prove a proposito delle questioni attorno a cui si agita più vivace il litigio scientifico. Per intanto, l'origine delle delomorfe ci porge un esempio di quanto io asserivo nelle pagine d'introduzione, e cioè che se non si illustrano prima i fatti iniziali, i fatti successivi restan forzatamente oscuri.

Gli autori che si occupano della comparsa delle delomorfe, non fan parola del primo differenziamento glandulare che io ho descritto. Le cellule epiteliali che abbiamo visto essere indubitabilmente neutre, eran credute senza discussione già differenziate in mucipare e glandulari. Le prime modificazioni chimiche che si manifestano negli elementi dei tubuli dovevano inevitabilmente essere interpretate come caratterizzanti le delomorfe. A rendere l'errore più radicato concorse la circostanza che il primo differenziamento glandulare si rivela con segni che invitano senz'altro a pensare alle delomorfe. Essi infatti consistono in una maggior nettezza di contorni e nella capacità di assumere certi colori che, nella mucosa dell'adulto, sono atte ad assumere soltanto le cellule delomorfe.

Riguardo alla nettezza dei contorni, nella mucosa fresca

solo le cellule indifferenti hanno qualche volta limiti non chiarissimi. Ciò dipende dalla grande duttilità degli elementi giovani: nei lavori di embriologia si parla talora, in vece che di cellule, di citoplasma in cui sono disseminati i nuclei, non perchè il citoplasma stesso non sia distinto in cellule separate, ma perchè non vi si possono riconoscere i limiti cellulari. Nel nostro caso però non siamo a questo punto: tutta la mia prima tavola lo dimostra. I contorni delle cellule si fanno poi evidenti appena comincia il primo differenziamento.

Riguardo alla seconda proprietà ritenuta caratteristica per le delomorfe, è da osservare che la colorazione con l'eosina, con l'acido picrico e con sostanze analoghe a queste non può considerarsi un segno caratteristico: tali reagenti dànno la colorazione non nucleare a quasi tutte le cellule. Invece è caratteristico per un elemento il perdere la facoltà di assumere questi colori, o il modificare la propria struttura in modo che solo alcuni granuli e non tutto il protoplasma li assorbano.

È accaduto dunque quel che doveva accadere, dati i concetti falsi che dominavano: vale a dire una grossa confusione (1).

---

(1) Per citar solo il Toldt, il quale ha fatto di questa questione uno studio molto accurato, bastano alcuni dei risultati cui egli è pervenuto per persuadercene.

Egli afferma di aver trovate cellule delomorfe nell'uomo verso la fine del 4° mese embrionale. Nei due feti corrispondenti che io ho studiato, uno di 4 mesi (16 cm.) e l'altro di 4 mesi e qualche giorno (18 cm.) non esiste che il primo differenziamento glandulare e del secondo non v'è il minimo segno; nei tre feti di 5 mesi e $^1/_2$ quest'ultimo è appena cominciato. — Giova ricordare che i caratteri di cui ho parlato più sopra, diventano appunto a 4 mesi di età chiaramente distinguibili ed estesi ad una vasta zona della mucosa.

Un'altra asserzione del Toldt è degna di essere rilevata: egli dice che nei gatti uccisi un giorno dopo la nascita le cellule delomorfe erano molto diminuite in numero. Questo risultato non si può spiegare che in un modo solo: il Toldt ha interpretate come delomorfe anche cellule che tali non erano; dopo la nascita, col principio della funzione, le delomorfe essendosi completamente integrate non possono più scambiarsi con altre, e il loro numero parve quindi al Toldt diminuito, mentre in realtà era aumentato.

La prova più efficace di quanto asserisco è nel fatto che i veri segni caratteristici delle prime delomorfe sono assolutamente diversi da quelli che furono alle delomorfe stesse costantemente attribuiti. A onor del vero, debbo dichiarare che furono visti da qualcuno, tuttochè la descrizione ne sia rimasta monca; ma non si diede e, per le ragioni che ho già dette, non si poteva dare ad essi l'importanza che meritavano. L'Heidenhain (1) parla di piccole formazioni cellulari che si colorano intensamente con cromato di potassio: giacciono alla periferia della parete glandulare, spingendosi però qua e là fra le cellule principali; il loro nucleo rassomiglia perfettamente a quello delle delomorfe; si trovano tanto negli animali digiunanti quanto in quelli ben nutriti, ma sempre isolate. L'Heidenhain fa appena la domanda se siano delomorfe in accrescimento; ma non si pronunzia nè pel sì nè pel no. Anche il Toldt ha osservato queste piccole cellule fortemente tingibili che si distinguono molto dalle altre forme e, si noti, « che non si trovano mai in embrioni molto giovani » ; ma egli crede che tali cellule rappresentino uno stadio di metamorfosi regressiva delle cellule delomorfe. Ed io comprendo benissimo tale interpretazione del Toldt, che, dal suo punto di vista, è perfettamente logica: dal momento che egli credeva di aver già rintracciate le prime delomorfe non poteva ragionevolmente cercarle ancora; di più queste piccole cellule sembrano veramente raggrinzite e dànno immagine di elementi in involuzione (fig. 11-*d*).

Invece sono precisamente queste le prime delomorfe. Ma, si badi bene, non sono piccole cellule; sono viceversa cellule più grandi delle altre. Senonchè alla periferia le cellule sono chiarissime e limpide, e solo attorno al nucleo è intenso l'accumulo dei granuli. — Ed è per l'appunto tale accumulo di granuli che è stato scambiato per la cellula intera; e, come i granuli stessi con certe colorazioni, compresa quella con l'eosina, non si distinguono nitidamente ma sembrano riuniti in

(1) R. Heidenhain, *Archiv f. mikroskop. Anat.*, 1870.

una massa omogenea, così ne risulta l'impressione che siano cellule piccole, a contorni irregolari, distaccate dalle cellule vicine; e tutto ciò fa pensare con facilità a cellule in disfacimento. I contorni veri delle cellule di cui parliamo sono invece nettissimi e regolarissimi, perfettamente aderenti alle cellule accanto: questi elementi sono, non in involuzione, ma, al contrario, nel pieno rigoglio della loro evoluzione.

Ho potuto sorprendere il primo apparire di queste nuove forme cellulari, nei tre feti di 5 mesi e $^1/_2$ provenienti da un unico parto. Però, solamente in uno dei tre (quello da cui ho tratta la fig. 11) si vedono le giovani delomorfe nell'aspetto caratteristico descritto or ora; negli altri due, tra le cellule differenziate il cui protoplasma si colora con l'eosina, non è possibile distinguere elementi diversi interpretabili come cellule delomorfe.

Quindi, la prima impressione che risulta dall'esame di preparati allestiti coi metodi comuni è che in uno dei tre feti le delomorfe siano comparse, e negli altri due della loro comparsa non vi sia alcuna traccia. E ciò sembra tanto più verosimile, in quanto nel primo di tali feti le cellule chiaramente riconoscibili come delomorfe sono ancora rarissime, e si rinvengono soltanto in pochi tubuli glandulari. Ciò non ostante, la prima impressione è inesatta, perchè anche negli altri due feti le delomorfe sono, come vedremo subito, comparse: e l'aspetto non identico delle tre mucose deve riferirsi alla non perfetta corrispondenza dei punti da cui, negli stomachi rispettivi, i pezzi furono tolti; tanto è vero che anche nel primo dei tre feti alcuni tratti di mucosa sembrano privi di delomorfe.

Mentre con uno qualunque dei metodi generalmente adottati per far spiccare le delomorfe i granuli contenuti nel protoplasma delle cellule si distruggono e la colorazione si presenta diffusa, fissando i granuli stessi con l'acido osmico essi si mantengono bene. Nei pezzi fissati in liquido di Hermann o in liquido di Flemming tutte le cellule già specificate appaiono granulose, ma i granuli non hanno la stessa disposizione in

ognuna. La differenza fondamentale tra le delomorfe e gli altri elementi glandulari sta nella diversa orientazione di questi granuli e nella loro diversa quantità.

Studiando i due stomachi in cui lo sviluppo par meno progredito, col sussidio di questo metodo, si può riconoscere che non tutte le cellule colorate uniformemente dall'eosina sono eguali. Mentre la maggior parte di esse contiene granuli non troppo fitti e disposti omogeneamente, sì che non resta alcuna zona chiara alla periferia (fig. 13 *A*); all'estremità inferiore dei tubuli si scorgono elementi che, pur senza apparire sensibilmente più grandi, diversificano dagli altri in ciò che i granuli sono accumulati attorno al nucleo più densamente, lasciando libero, al limite esterno della cellula, uno strato perfettamente limpido e trasparente, che, in sezione, dà immagine di un cercine periferico (fig. 13 *B*).

Queste ultime rappresentano il passaggio dal primo al secondo differenziamento glandulare.

Nel pezzo da cui è tratta la fig. 11 il differenziamento è già ben stabilito; e i caratteri speciali della nuova individualità cellulare sono meglio visibili. L'elemento è notevolmente più grande delle altre cellule, i granuli son più fitti e più numerosi. La fig. 13 *C* corrisponde alla fig. 11 *d*.

Nel feto a termine vediamo finalmente che i caratteri stessi si son fatti anche più spiccati: l'accumulo dei granuli, allargandosi dal centro nucleare alla periferia, ha ormai invaso quasi tutta la cellula; e non rimane più all'esterno di esso che un piccolo spazio circolare chiaro (figure 12 *g*, 13 *E* e 13 *F*). Nelle forme giovani il cercine è più considerevole (fig. 12 *h*); nell'un caso e nell'altro, o piccolo o grande, tale cercine esiste sempre. Esso non scompare completamente che nel neonato.

Torniamo ora a considerare le cellule glandulari non delomorfe. Non tutte hanno i granuli distribuiti uniformemente come nella cellula che la fig. 13 *A* riproduce. In alcune i granuli si trovano alla periferia e lasciano vuoto lo spazio che sta immediatamente attorno al nucleo (fig. 13 *D*). Le dimensioni degli elementi restano però immutate. Nei tre feti di

5 mesi e $^1/_2$ tali cellule sono rare; più frequenti appaiono nel feto di 6 mesi; nel feto a termine se ne rinvengono in quantità anche maggiore (fig. 12 *f*). Il carattere che le contrassegna è quivi più marcato: l'accumulo dei granuli alla periferia si assottiglia sempre più, e si vedon pure cellule perfettamente limpide, in cui non si scorge nemmeno un granulo colorato in nero (fig. 12 *e*), mentre son divenute rarissime quelle in cui i granuli sono addensati in modo uniforme. L'orientazione e la quantità dei granuli varia da una cellula all'altra, sì che ritroviamo le forme di passaggio tra i due tipi diversi. Debbo notar qui che alla graduale perdita dei granuli corrisponde una graduale diminuzione dell'affinità per l'eosina.

Quale significato abbiano questi elementi sarà men difficile comprendere, dopo che nel paragrafo 3°, avremo posto in chiaro alcune circostanze importanti.

§ 2. *Nella mucosa pilorica.* — **Differenziamento muciparo.** — Nell'embrione di 2 mesi e $^1/_2$, come abbiam già veduto, nei pressi del cingolo pilorico la mucosa è in una fase di sviluppo arretrata, in confronto a quella delle pareti gastriche, e in ispecie della grande curvatura. Ne abbiam dette le ragioni essenzialmente meccaniche ed abbiam visto inoltre che, in quello stadio, il differenziamento non è ancora incominciato.

Nel feto di 3 mesi, il quadro muta completamente. La mucosa pilorica offre l'aspetto di glandule già formate: non solo lo spessore della mucosa è enormemente maggiore che nel fondo, ma nei lunghi tubuli già formati e tutti più o meno leggermente divaricati, si nota una differenza sensibilissima tra gli elementi disposti alla superficie libera e quelli che giacciono all'estremo inferiore dei tubuli (Tav. III, fig. 26).

Ecco la cagione dell'errore in cui tutti gli osservatori precedenti incorsero: i tubuli indubitatamente hanno l'aspetto di vere glandule, già progredite nello sviluppo. E invece, non sono glandule.

Se ci allontaniamo dal cingolo pilorico e seguiamo la serie delle sezioni avvicinandoci al fondo, vediamo che le dimensioni

di questi tubuli diminuiscono man mano, e corrispondentemente diminuisce il numero degli elementi mucipari che occupano il vertice delle creste (fig. 25). Dove questi elementi già differenziati non si scorgono più, la mucosa è perfettamente identica a quella del fondo (fig. 24). Si è stabilito un solo, unico differenziamento, quello muciparo; il quale si diffonde dalla parte superiore alla parte inferiore dei tubuli; e, partendo dal cingolo pilorico, si avanza verso la porzione centrale dello stomaco, come anche l'esame degli stadii successivi chiaramente prova.

Basta la fig. 24 a dimostrare che anche nella mucosa pilorica lo sviluppo iniziale segue le leggi che abbiamo studiato nel 1° capitolo. Infatti nel tratto di mucosa che è in immediato contatto con quella che possiamo già chiamare mucosa pilorica non c'è alcuna differenza con la mucosa del fondo se non in ciò, che nella parte centrale dello stomaco si osservano qua e là alcune di quelle cellule che con la vesuvina si colorano più intensamente, in altri termini le prime glandulari del fondo, e alle due estremità invece, cioè presso il cardias e nella mucosa che diventerà presto pilorica, le cellule sono tutte eguali fra loro. Della fig. 24 ho già parlato nel 1° capitolo: essa ci presenta un abbozzo glandulare di recente formazione, secondo la legge generale già stabilita, e un altro abbozzo più progredito. In entrambi tutte le cellule sono, senza alcun dubbio, neutre.

Passiamo al limite della mucosa pilorica contigua (fig. 25): i tubuli sono leggermente divaricati, ma nella costituzione chimica degli elementi, non c'è di diverso che quella delle cellule superiori, le quali contengono un piccolo calice trasparente che corrisponde a quello già descritto per le prime mucipare del fondo. — Rifacendo il cammino inverso a quello percorso dianzi, cioè ritornando, traverso le sezioni asseriate, al cingolo pilorico, ci accorgiamo che cresce gradatamente il numero delle cellule mucipare, ma quelle dei tubuli, sebbene la loro quantità vada anch'essa man mano aumentando, non hanno subito alcun mutamento. Nè la vesuvina nè gli altri colori ci fanno accorti di una benchè minima diversità.

Che il cingolo pilorico rappresenti il punto di partenza della specificazione mucipara lo prova anche il feto di 4 mesi (fig. 28); nel quale vediamo che, con la reazione della safranina, comincia ad apparire gialla la parte apicale delle cellule più superficiali, precisamente in quelle poche che son più vicine al cingolo. Le mucipare più distanti non dànno la reazione, mentre negli stadii successivi la colorazione specifica rivela un contenuto schiettamente mucoso e nelle cellule più distanti dal cingolo e nelle fossette.

La colorazione specifica è veramente indispensabile per capire quel che accade nella regione pilorica. Mentre già nel feto di 3 mesi e a maggior ragione nei feti meno giovani le colorazioni comuni dànno a credere si tratti di vere glandule (e tutti infatti lo hanno creduto), ponendo con opportuni artifici in evidenza il muco, ci accorgiamo che il differenziamento muciparo lentamente pervade quasi tutto il tubulo. Più procediamo nello sviluppo e più rimpicciolita troviamo la parte di tubulo che era creduta glandulare.

Senza riferire particolareggiatamente per ogni stomaco, dirò soltanto che nel feto di 4 mesi (fig. 29) i gruppi di cellule non mucipare sono ancora considerevoli, ma già sproporzionati allo sviluppo delle fossette. Si noti che la fig. 29, al pari delle altre che seguono, non riproduce se non la porzione inferiore dei tubuli; giacchè il disegno delle fossette intere sarebbe stato, oltrechè inutile, troppo ingombrante. — A dare idea delle dimensioni totali, e a stabilire un raffronto con quelle della mucosa del fondo, ho provveduto riproducendo, alla fine delle due tavole rispettive, alcuni profili schematici a piccolo ingrandimento.

Nel feto di 6 mesi la porzione non mucipara è ridotta anche più considerevolmente: si osservi qui come le mucipare siano arrivate più in basso nel tratto di mucosa che è vicino al piloro (fig. 30 *A*) di quel che non abbiano fatto nel tratto che dal cingolo più si discosta (fig. 30 *B*).

Finalmente, nel feto a termine, mentre la mucosa pilorica contigua a quella del fondo conserva ancora un certo numero

di elementi non mucipari (fig. 31 *B*), in quella accanto al cingolo i tubuli sono talmente pervasi dalle cellule mucipare che alcuni di essi, in sezione, sembrano costituiti esclusivamente da mucipare e convien fare un attento esame delle sezioni vicine per convincersi che ognuno contiene almeno due o tre cellule non mucipare. E nel neonato di due giorni l'aspetto della mucosa è quasi del tutto simile (vedi fig. 32 *A*).

Io credo che se qualche lettore non fosse rimasto convinto dalle mie precedenti argomentazioni, giunto a questo punto non esiterà più a darmi ragione riguardo a quanto ho sostenuto in proposito dello sviluppo iniziale: non si può portare una dimostrazione più efficace di questa per distruggere il concetto che le prime modificazioni morfologiche rappresentino un differenziamento: quel che vediamo nel piloro completa quel che abbiam visto nel fondo: lì gli elementi dell'epitelio superficiale non possono credersi muciparì, dal momento che da essi derivano nuove glandule; qui le cellule dei tubuli non possono ritenersi glandulari dal momento che esse diventano quasi tutte decisamente mucipare.

Ma, si dirà, come è accaduto che una cosa così chiara, così evidente non è stata vista da nessuno? Ecco la risposta.

Le mucipare piloriche sono elementi ben diversi dalle mucipare del fondo. A persuadercene son sufficienti le differenze che offrono nell'aspetto. Le mucipare del fondo (vedi Tav. II, fig. 12) hanno un calice che occupa all'incirca la metà superficiale della cellula, un nucleo ovale al centro, e, al disotto del nucleo, un altro tratto di corpo protoplasmatico che non contiene muco ed è invece finamente granuloso (tratto intercalare di Bizzozero).

Le mucipare piloriche invece (vedi fig. 31 *A* e tutta la 3ª tav.), hanno un calice molto più ampio, che occupa quasi tutta la cellula; il nucleo non è ovale e non è collocato nel mezzo, ma è schiacciato alla periferia nel lato basale dell'elemento, a forma di ciottola o di cono; e manca, costantemente, il tratto intercalare. Il protoplasma si riduce a proporzioni minime; ed è spesso invisibile. E non si creda che questa strut-

tura sia propria delle cellule più mature e, per conseguenza, più ripiene di muco, perchè non solo gli elementi alla sommità delle creste ma anche quelli al fondo delle fossette sono così. La differenza tra elementi giovani ed elementi vecchi si rivela solo in ciò, che quelli della superficie che sono più adulti han dimensione maggiore di quelli che giacciono in basso, e che in questi ultimi il muco, il quale in tutti si colora meno intensamente che nel resto della mucosa gastrica, è anche più pallido. La differenza tra cellule giovani e cellule mature diminuisce gradatamente (vedi fig. 30).

All'inizio della specificazione i calici, occupando solo un punto della cellula ed avendo un contenuto trasparente, si distinguon benissimo; in seguito, occupando la cellula intera ed avendo un contenuto diverso, non più così trasparente, non è possibile, con le colorazioni comuni, riconoscere sino a che punto si spingano le mucipare. Giova far osservare, a giustificazione dei ricercatori precedenti, che nello stesso feto a termine i preparati allestiti coi metodi comuni non infondono neppure il sospetto che la mucificazione sia così diffusa. Ora, nessuno degli osservatori precedenti, ha usata la colorazione specifica; dato il punto di partenza (fig. 25 e 26) che è nell'aspetto così simile a quello d'arrivo, cioè alle glandule dell'adulto, si è pensato di essere arrivati senz'altro, dal momento che si eran già viste le cellule mucipare in alto, e si ritenevano senza discussione glandulari le cellule in basso.

Così si è trascurato uno studio degno di interesse e si è risolta la questione affermando che le glandule piloriche si formano prestissimo. A crear l'errore, ed a farvi persistere tutti quanti, ha concorso il fatto che lo spessore della mucosa pilorica è, durante lo sviluppo, assai maggiore di quello della mucosa del fondo. Di ciò vedrem tra breve la vera spiegazione. Intanto possiam già asserire che l'errore in cui tutti sono caduti è veramente grande, perchè siam giunti all'età della nascita, e lo sviluppo delle glandule piloriche è stato così poco precoce che esse, si può dirlo, non esistono ancora. Non ci sono infatti che alcuni pochissimi elementi glandulari; vale

a dire soltanto i germi delle glandule future. E le vere glandule piloriche hanno uno sviluppo così tardivo, così lento che occorron loro più di venti anni per raggiungere delle proporzioni inferiori di molto a quelle delle glandule del fondo.

Differenziamento glandulare. — Nei feti più giovani le cellule che occupano la parte inferiore dei tubuli non presentano nulla di diverso dagli elementi primitivi, come ho già detto. Sino al feto di 4 mesi non c'è di notevole se non questo, che gradatamente, per il propagarsi della mucificazione dall'alto al basso, tali elementi neutri vanno diminuendo di numero.

Soltanto nel feto lungo 18 cm. (4 mesi e pochi giorni) ho trovato i primi segni del differenziamento glandulare pilorico, nei pressi del cingolo. Mentre negli stadii precedenti, tutte le cellule situate al di sotto delle ultime mucipare, trattate con ematossilina ed eosina, si conservavano incapaci di colorarsi in rosso, in questo si cominciano ad osservare al fondo cieco di qualche tubulo pochi e isolati elementi che, a differenza degli altri, assumono l'eosina (fig. 29-*d*). Il rosso è qui però poco intenso. La colorazione con l'eosina si fa più spiccata nelle fasi successive, e ad essa corrisponde, negli elementi di cui parliamo, la colorazione in nero con l'acido osmico.

Le cellule differenziate, oltre che per la reazione chimica, si distinguono dalle altre per le dimensioni che sono, di alcun poco, accresciute. Nei feti di 5 mesi e $^1/_2$, i tubuli più vicini al cingolo pilorico non contengono più che cellule differenziate: tutte infatti si colorano con l'eosina e con l'acido osmico.

Nel feto di 6 mesi, e sempre vicino al cingolo (fig. 30 *A*), compaiono, al fondo cieco di qualche tubulo, elementi che si son fatti chiari e non si colorano più.

Nel feto a termine (fig. 31 *B*) il quadro è mutato: le cellule son divenute tutte chiare, ad eccezione di alcune poche che si trovano nella parte superiore, immediatamente al di sotto delle mucipare più giovani (*c*). Ciò si osserva specialmente in quei tubuli in cui è maggiore il numero delle cellule non mucipare: vale a dire in quelli nei quali la colorazione spe-

cifica del muco si arresta ad un livello più alto. Neppure subito dopo la nascita si può dire che tutte le cellule son divenute chiare: per qualche giorno ancora si continuano a ritrovare qua e là isolati elementi che si colorano con l'eosina e con l'acido osmico (fig. 32 *B*) e che han posizione costante presso il limite che separa le cellule mucipare dalle glandulari. Nel neonato di 13 giorni (fig. 33) non se ne vedono assolutamente più: tutte le cellule glandulari, senza eccezione, sono chiare come nell'adulto.

Nel tratto di mucosa pilorica più vicino alla regione del fondo il differenziamento glandulare, al par di quello muciparo, compare più tardi e più tardi giunge a termine. Si confrontino le due fig. 30 *A* e 31 *B*, rispettivamente, con le fig. 30 *B* e 32 *A* che dimostrano il ritardo della specificazione glandulare in questa zona.

§ 3. *Sede dei centri germinativi.* — Ci conviene ora interrompere lo studio delle modificazioni chimiche, per riprenderlo dopo aver stabilito un fatto che è ad esse strettamente collegato.

Facciamo un passo addietro e torniamo a dare uno sguardo agli stomachi dei feti più giovani. Nel feto di 3 mesi, le mitosi degli elementi ancora neutri si trovano nel punto più basso degli abbozzi glandulari (fig. 5 *d*); ma in quei punti in cui qualche cellula si è già specificata e si scorge una piccola catena di cellule glandulari più intensamente colorate che le altre (fig. 5 *g*), le figure cariocinetiche non han più la loro sede nell'estremo inferiore del fondo cieco, bensì alla periferia della detta catena (fig. 5 *h*).

Come il gruppo delle cellule differenziate si fa gradatamente più numeroso con l'avanzar dell'età, così nelle fasi ulteriori noi non troviamo più cellule in scissione al fondo cieco dei tubuli: le mitosi han tutte spostata la loro sede un poco più in alto, e precisamente al limite del differenziamento (fig. 9 *c*). Ma, intanto, cominciano a specificarsi anche le cellule dell'epitelio superficiale, che diventano mucipare; nello stesso tempo,

noi assistiamo alla prima comparsa di figure cariocinetiche nella porzione più elevata della mucosa. Le mitosi mucipare hanno una posizione analoga a quella delle mitosi glandulari; e, sebbene la cosa non possa dirsi frequente, pure è possibile rinvenire in un tubulo solo due cariocinesi di natura diversa (fig. 10 *c* ed *e*): entrambe si trovano al limite del rispettivo differenziamento.

Si stabiliscono dunque, al limite dei due differenziamenti, due opposti focolai di moltiplicazione. La contemporaneità della specificazione mucipara e della comparsa delle mitosi in alto, basta da sola a dimostrare che le mitosi stesse sono già specifiche; e a ciò serve di controprova il fatto che qualche volta le figure cariocinetiche non sono proprio esattamente alla periferia del tratto differenziato, ma al di là di esse si trovano ancora due o tre elementi certamente mucipari. La regola generale per altro è questa: hanno attività proliferativa gli elementi più giovani, quelli cioè che si sono differenziati più recentemente degli altri.

Nel neonato i due opposti differenziamenti, mucoso e glandulare, sono giunti a toccarsi, e i due diversi focolai sono quindi contigui (fig. 12 *b* e *d*): si trovano entrambi al colletto, uno immediatamente al disotto dell'altro.

Similmente vanno le cose nella regione pilorica. Nel feto di 3 mesi, abbiamo quivi già due focolai di moltiplicazione, diversamente da quel che succede nella regione del fondo, in cui, a tale età, ce n'è soltanto uno all'estremità inferiore dei tubuli. Nel piloro il differenziamento muciparo è già comparso ed è quindi comparso simultaneamente anche il focolaio relativo; mentre quello del fondo cieco, adibito alla moltiplicazione delle cellule indifferenti è, naturalmente, rimasto (fig. 26 *d* e *b*). Più tardi, con lo stabilirsi del differenziamento glandulare, anche quest'ultimo focolaio si trasporta lentamente in alto, e il tragitto da percorrere è così breve, essendo talmente limitato il numero delle cellule indifferenti a quest'età che presto troviamo le mitosi glandulari al colletto (fig. 32 *B*, *d* e fig. 33 *c*).

Qui cade in acconcio definir bene che cosa debba intendersi per colletto della glandula. Molti degli errori di interpretazione che si riscontrano nei lavori precedenti derivano dal non aver analizzato separatamente i fatti meccanici ed i fatti chimici. Nell'adulto le fossette sono costituite da cellule mucipare e i tubuli che sboccano nelle fossette da cellule glandulari. E per ciò solo *fossetta* è divenuto sinonimo di epitelio muciparo, e *tubulo* sinonimo di glandula. Questo è un grave errore. I due termini debbono riferirsi solo alla forma plastica dell'epitelio e non alla qualità dei suoi elementi.

Noi dobbiamo chiamar *colletto della glandula* il limite superiore del tratto di tubulo costituito da cellule veramente glandulari, indipendentemente dalla distanza maggiore o minore che lo separa dalla fossetta. L'esempio dello sviluppo pilorico è calzante. Nel feto a termine ci son lunghi tubuli quasi per intero muciparì: non avendo sospettato ciò, si è potuto affermare che nella mucosa pilorica ci son mitosi nella parte più bassa delle glandule, solo perchè si son viste negli strati inferiori della mucosa. Invece le mitosi, per quanto, durante un lungo periodo, siano in basso, tuttavia son sempre proprio al colletto delle glandule. Per contro, soltanto tardi troviamo le mitosi mucipare collocate in fondo alle fossette (se per fossette intendiamo unicamente l'infundibolo dell'epitelio superficiale in cui sboccano i tubuli); perchè esse, nei primi tempi, discendono sin quasi al fondo dei tubuli (vedi fig. 30 *A*, *b*); e poi par che lentamente risalgano, man mano che l'accrescersi del tratto glandulare le allontana dalla *muscularis mucosa*.

Dopo aver visto il modo di comportarsi dei due opposti focolai muciparo e glandulare che si trovano in tutta quanta la mucosa gastrica, dobbiamo ora occuparci di un focolaio speciale che si aggiunge a questi esclusivamente nella regione del fondo, al momento in cui compaiono le delomorfe.

A proposito delle mitosi in cellule delomorfe gli autori sono discordi: qualcuno propende ad ammetterle e qualcun altro le nega (si noti che il negarle giova a puntellare la strana

teoria che le delomorfe siano un peculiare stadio funzionale delle principali). E la questione è ancora *sub judice* perchè nessuno ha portato argomenti decisivi sulla loro esistenza. — La soluzione del problema in verità non è facile, giacchè manca il criterio più sicuro di giudizio: mancano, cioè, nelle cellule glandulari in via di scissione contrassegni caratteristici che ne facciano subito riconoscere la specie.

E, di fatto, esse han tutte il protoplasma chiaro, senza granuli: in tali condizioni come si fa a stabilire se si abbia sott'occhio una delomorfa o una cellula principale? Nonostante questa difficoltà la questione può esser risolta nettamente per via indiretta.

E gli argomenti per risolverla in senso affermativo sono molteplici.

Anzitutto, se a processo inoltrato i granuli non si vedono più, si riesce però a vederli (e con la loro orientazione caratteristica) qualora si sorprenda l'elemento all'inizio della scissione. È fuor di dubbio che la cellula riprodotta nella fig. 13 *F* è una delomorfa tipica: ha i granuli accumulati attorno al nucleo e la zona periferica chiara. Ed è similmente fuor di dubbio che tale cellula si trova in istato di agitazione cariocinetica, perchè vi si osserva una modificazione strutturale del nucleo notevole, e un aumento evidente della cromatina. A me è accaduto abbastanza spesso di ritrovare figure simili tra mezzo ad altre cellule il cui nucleo era quasi del tutto decolorato, il che esclude il sospetto che si trattasse di una colorazione accidentalmente troppo carica. Naturalmente il reperto dell'ingrossamento del nucleo e dei mutamenti speciali che subisce la sua struttura all'inizio del processo di proliferazione è più frequente nelle cellule più giovani in cui l'addensamento dei granuli è minore e lo strato periferico chiaro è più ampio; ma, anche in tali casi bastano questi caratteri a farle riconoscere come sicuramente delomorfe.

Inoltre si deve tener conto della grandezza degli elementi: di fronte a cellule principali in mitosi, troviamo cellule in cariocinesi che han dimensione più che doppia, e, come si sa,

le delomorfe han volume maggiore delle principali. Si confronti, nella fig. 12, la cellula *g'* con le cellule *b* ed *f'*, nelle quali il processo della scissione è più avanzato ed in cui quindi, *coeteris paribus*, il volume dovrebbe esser maggiore; e si avrà la certezza che la mitosi *g'* appartiene a una cellula delomorfa, tuttochè nel caso speciale manchi l'altro indizio di cui parlammo testè. I granuli infatti serbano, come ho detto, la loro disposizione tipica solo per brevissimo tempo, all'inizio della cariocinesi; ma poi si fanno rari e finiscono per scomparire, tantochè, in genere, tutte le cellule che stanno moltiplicandosi, appaiono chiare ed omogenee (fig. 14 *d*).

Bisogna poi aggiungere un'altra efficace considerazione. Nella regione pilorica, quando le mitosi glandulari si sono localizzate al colletto e questo si va gradatamente elevando, non vien più fatto di rintracciarle al fondo cieco dei tubuli nè durante il periodo dell'accrescimento nè durante un eventuale processo di rigenerazione (1). Egualmente nella regione del fondo, con l'innalzarsi del primo differenziamento glandulare, il focolaio di moltiplicazione scompare assolutamente dagli strati inferiori della mucosa per innalzarsi esso pure, di pari passo, lungo le pareti dei tubuli; orbene, noi vediamo ricomparire un focolaio proliferativo in basso unicamente nella regione del fondo e proprio in quel periodo in cui appaiono le delomorfe. Si rifletta che, più tardi, quando anche le delomorfe han raggiunto il livello del colletto e i 3 focolai sono vicini uno all'altro, all'estremo inferiore dei tubuli non si trovano mai, in nessun caso, figure cariocinetiche.

Per tutte queste ragioni e per molte altre insieme suggerite dallo studio complessivo dello sviluppo e dell'accrescimento, io non esito a dichiarare esplicitamente che « *le cellule*

---

(1) Si trovano in verità talvolta, in condizioni morbose, figure cariocinetiche nello strato più profondo della mucosa; si è però allora in presenza di un caso di anadenia: l'epitelio glandulare o è distrutto del tutto, o sta per scomparire e fa un tentativo di rigenerazione; ma sempre le mitosi han sede all'estremo inferiore del tratto muciparo, o all'estremo superiore del tratto glandulare.

delomorfe si moltiplicano anch'esse per mitosi; e alla loro comparsa corrisponde la comparsa simultanea di uno speciale focolaio di proliferazione all'estremo inferiore dei tubuli ».

§ 4. *Considerazioni sul differenziamento.* — La localizzazione delle mitosi, oltre al fornirci la chiave dei fatti meccanici che studieremo nel 3° capitolo, lumeggia anche, indirettamente, i rapporti genetici tra principali e delomorfe, che costituiscono una questione assai controversa.

Abbiam veduto che ogni differenziamento nuovo reca con sè lo stabilirsi di un nuovo focolaio di moltiplicazione; ora, nella mucosa del fondo compaiono 3 soli focolai: dunque non hanno luogo più di 3 differenziamenti. Ne risulta che il primo differenziamento glandulare deve essere interpretato come la comparsa delle cellule principali. Non si tratta di cellule preglandulari (1), cioè cellule glandulari madri che alla loro volta si differenziino in principali e delomorfe: ma di cellule schiettamente principali, sebbene ancora non integrate. Possiamo quindi affermare che le delomorfe derivano precisamente dalle principali, e per essere esatti, da alcune di esse, collocate in posizione speciale (al fondo cieco dei tubuli) in un periodo in cui l'integrazione del differenziamento non è compiuta ancora in tutti gli elementi.

Le delomorfe rappresentano quindi elementi più evoluti delle principali: e in ciò l'ontogenesi è, secondo la legge biogenetica fondamentale, in accordo perfetto con la filogenesi, lo

(1) Questo nome è stato applicato dal Toldt, non alle cellule di cui parlo io, che furono dal Toldt interpretate come delomorfe, ma alle cellule degli abbozzi primordiali, che egli, per altro, molto più spesso chiama semplicemente glandulari. È chiaro nel suo lavoro il significato che egli dà alla parola impiegata: dicendo cellule preglandulari egli intende cellule che non sono ancora nè principali, nè delomorfe, ma che son già diverse dalle cellule che diventeranno mucipare. In questo senso determinato la parola contiene un errore, perchè le cellule degli abbozzi son neutre; in senso indefinito sarebbe perfettamente inutile e ad ogni modo inesatta, giacchè tra le cellule indifferenti, se ce n'è di preglandulari, ce n'è anche di premucipare.

studio della quale ci apprende che, nella scala zoologica, le delomorfe appariscono più tardi che le principali.

Ogni differenziamento traversa varii stadii prima di giungere alla piena maturazione: ognuno di essi, infatti, offre successivamente diversi aspetti. Le cellule mucipare, tanto quelle del fondo come quelle piloriche, presentano in un primo tempo un calice trasparente; in un secondo tempo il contenuto di questo dà la reazione mucosa. Nelle cellule glandulari piloriche si ha la parvenza di due differenziamenti consecutivi, ma non v'ha dubbio che il differenziamento sia uno solo, postochè nell'adulto una sola è la specie cellulare che costituisce i tubuli di questa regione; quindi, quel che pare un secondo differenziamento non è se non la maturazione del primo ed unico, tale e quale come nelle cellule mucipare. Anche le delomorfe si integrano soltanto dopo la nascita, e nel primo periodo della loro esistenza hanno un aspetto diverso da quello delle delomorfe adulte, le quali non posseggono più la zona chiara periferica.

Similmente per le principali, dobbiamo interpretare le fig. 13 *A* e 13 *D* come stadii diversi di maturazione dello stesso differenziamento. Il significato delle due figure però varia secondo l'età.

Nel feto di 5 mesi e $^1/_2$ la fig. 13 *D* rappresenta il passaggio dalla cellula 13 *A*, meno progredita, alla cellula *e* della fig. 12, che è certo più innanzi nello sviluppo giacchè ha perduto i granuli che si colorano con l'eosina, e noi sappiamo che nell'adulto le cellule principali con l'eosina non si colorano. Nel feto a termine il significato è inverso, perchè le cellule il cui aspetto ricorda la fig. 13 *D* e tutte le altre in cui la distribuzione e l'addensamento dei granuli sono irregolari (vedi fig. 12) rappresentano invece il passaggio dalla detta cellula *e* alla cellula principale completamente integrata che, se non si colora più con l'eosina, si rivela però, con l'acido osmico, granulosa e si presenta quindi, nell'apparenza, simile alla fig. 13 *A*. Ma, non ostante le loro diversità, tutte queste cellule sono cellule *principali* sin dal principio.

Posso dunque, applicando ad ogni differenziamento il nome che gli spetta, formular finalmente le seguenti conclusioni:

1. « *Nella regione del fondo hanno luogo tre differenziamenti che dànno origine a tre diverse specie di cellule: esse compaiono, cronologicamente, in quest'ordine: principali, mucipare e delomorfe. Ognuna delle tre ha il suo proprio e distinto centro germinativo* ».

2. « *Nella regione pilorica i differenziamenti sono soltanto due: quello muciparo precede di molto quello glandulare. Anche queste due specie di cellule hanno entrambe il relativo focolaio di moltiplicazione* ».

3. « *Sì nell'una che nell'altra regione i diversi focolai specifici finiscono per assumere reciproco contatto* ».

La prima di queste conclusioni non è in contrasto con quelle che, nello *Schema sommario dello sviluppo* (proposizioni II e III, pag. 13 e 14), ho, pensatamente, espresse in modo più generale, per adattarle ad entrambe le regioni studiate. Il differenziamento glandulare, nel fondo, è rappresentato dalle cellule principali. Le cellule delomorfe rappresentano un secondo differenziamento speciale che si aggiunge a quello fondamentale e che si comporta in maniera particolare. Esso infatti non si propaga come gli altri, i quali trovano cellule neutre contigue a cui diffondersi: si limita soltanto a pochissimi elementi, probabilmente perchè nel frattempo le cellule principali, maturando la loro integrazione, diventano refrattarie alla sua influenza. Nonostante ciò, nel feto a termine troviamo alcune delomorfe in posizione discretamente elevata (qualche raro campione è giunto persino al colletto), e nei successivi periodi dell'accrescimento il loro centro germinativo è a dirittura stabilito subito sotto a quello delle mucipare.

Io credo che a spiegar ciò possa bastare il fatto della loro moltiplicazione. L'alterno avvicendarsi di cellule principali e cellule delomorfe riesce incomprensibile per chi si limiti a considerare una pila di cellule in serie, come ci mostra una figura o una sezione, perchè non si può concepire che le delomorfe faccian dei salti acrobatici. La loro separazione può

essere un argomento per chi sostiene che delomorfe e principali sono stadii funzionali diversi di una sola specie di elementi; ma è argomento non serio, che cade subito se consideriamo invece la reale superficie del tubulo. — Le delomorfe nuove derivano da delomorfe: appena avvenuta la scissione si vedono le due cellule figlie vicine (il caso non è raro quando il centro germinativo non è ancora arrivato a toccare quello delle mucipare ed è poi assolutamente comune quando esso si è localizzato al colletto, in corrispondenza del quale si osserva un gruppo compatto di delomorfe, senza interposizione di principali, e nella mucosa in accrescimento e nella mucosa adulta - fig. 14-c); poi le due cellule vengono separate dagli altri elementi preponderanti di numero che si infiltrano in mezzo a loro. Questa infiltrazione può avvenire da tutti i lati; e se noi immaginiamo per un momento la superficie del tubulo, che è circolare, quale una superficie piana, potremo comprendere come avvenga che, nel continuo allontanamento che subiscono, le delomorfe il cui punto di partenza è al centro (cioè al fondo cieco), moltiplicandosi finiscano per spingersi sino alla periferia (cioè al colletto).

Ad ogni modo è certo che il focolaio proliferativo delle delomorfe raggiunge presto e sorpassa quello delle principali, collocandosi precisamente tra queste e le mucipare, non però in modo così netto che talora i due focolai glandulari non si confondano l'uno con l'altro; perciò negli effetti meccanici possiam considerare questi due focolai, quando si sian congiunti, come un focolaio unico delle cellule glandulari.

Con ciò è terminato lo studio del differenziamento nella parte che ha rapporti diretti col tema da me trattato. Il mio còmpito riguardo al differenziamento stesso dovrebbe limitarsi infatti a porre in luce alcune circostanze caratteristiche, alcune speciali modalità del processo che è necessario conoscere per comprendere la nuova genesi meccanica dei tubuli e delle fossette. E tal còmpito è stato adempiuto con la descrizione dei fatti che ho già riferiti e di cui rileveremo l'importanza nel capitolo che segue.

Pure, mi si conceda di prendere occasione dalle indagini com-

piute per aggiungere sul differenziamento qualche altra riflessione atta a rischiarare lo sviluppo complessivo della mucosa gastrica e a definire certe questioni che vi si riferiscono.

Tra le mie conclusioni, ho dato posto ad una asserzione che merita di esser discussa, poichè verte su un problema di carattere generale, del più alto interesse scientifico. Ho affermato che il differenziamento è in istretto rapporto con la posizione topografica delle cellule; e, affermando ciò, credo di aver semplicemente tratta una illazione logica rigorosa da un fatto incontestabile. La specificazione degli elementi comincia dopo che la mucosa ha modellata la sua forma su un epitelio neutro. Quindi l'avvenire degli elementi non è prestabilito: esso si decide soltanto tardi e dipende esclusivamente dalla posizione topografica che gli elementi stessi si trovano ad avere assunta al momento in cui il differenziamento ha principio. Troviamo infatti le prime mucipare sempre in alto, le prime glandulari (comprese anche le delomorfe) sempre in basso, senza eccezioni.

Del perchè ciò avvenga non è possibile dare una ragionata dimostrazione. Tentar di illustrare l'intimo processo del differenziamento, allo stato odierno della scienza, sarebbe impresa folle: anche chi l'affrontasse, non con ricerche limitate ad un organo solo, ma coordinando in una vasta sintesi i risultati di ricerche analitiche numerose, non potrebbe, oggi, che enunciare una teoria arbitraria. Non si sa che cosa veramente sia il protoplasma; e non si è, finora, trovata che qualche bella parola. la quale, se può illudere i profani, non serve che a mascherare la nostra immensa ignoranza intorno a questo soggetto. Infatti, che cosa vuol dire *metabolismo organico?* Quel complesso di scambii di materiale nutrizio, di azioni chimiche e fisiche, quel complesso insomma di influenze dell'ambiente che ci sono assolutamente ignote. Ma contentiamoci, per ora, della parola, perchè, se non sappiamo in che cosa il metabolismo consista, sappiamo però, per innumerevoli prove, che le influenze dell'ambiente esistono e che agiscono efficacemente. Possiam dunque concepire senza molta difficoltà come questo metabolismo sia diverso nelle parti superficiali e nelle parti profonde della mucosa, donde la differenza tra mucipare e glandulari, tra principali e delomorfe. E se poniam mente a ciò: che le modificazioni indotte dal metabolismo a loro volta modificano il metabolismo stesso, il che ormai è dimostrato, più facilmente ancora concepiremo la diversità tra le parti estreme dello stomaco, cardias e piloro, che son vicine a un epitelio già differenziato, e la parte centrale, esente dalle influenze immediate di esso. Le glandule piloriche sono la conti-

nuazione delle glandule di Brünner: le glandule del cardias la continuazione di quelle dell'esofago. Le une e le altre rappresentano la diffusione di un altro differenziamento, con modificazioni, ben inteso, dovute alla diversità dell'ambiente. La vera mucosa gastrica è la sola mucosa del fondo.

Che la mucosa pilorica non sia un organo gastrico lo provano i reperti di Klemensievicz e Heidenhain, i quali, con ricerche fatte su cani viventi, hanno posto fuori di dubbio che le glandule piloriche forniscono un secreto non acido e men ricco di pepsina che quello del fondo. Va ricordato che la regione pilorica ha, in molti animali, un indizio anatomico macroscopico, che la separa dallo stomaco vero e ne fa quasi un organo a parte. Ora, non solo le glandule di Brünner secernono pepsina in soluzione alcalina (Krosow, Grutzner) al par delle glandule piloriche, e nelle cellule di entrambe si mettono in evidenza, con la impregnazione di Golgi, particolarità di struttura che depongono in favore della loro affinità, ma, per di più, come abbiam veduto dianzi, il differenziamento della mucosa pilorica parte precisamente dal cingolo pilorico e procede verso la regione del fondo.

Riguardo al cardias, lo Schaffer (1) ha compiute ricerche su questa parte dello stomaco nell'uomo, che fan comprendere le indicazioni contradditorie degli autori precedenti. Le glandule cardiali concordano con certe glandule dell'esofago, di cui sarebbero una modificazione: oltre a ciò esse hanno una grande analogia con le glandule piloriche e le glandule del Brünner. In verità, alcune delle figure che lo Schaffer ha riprodotte dalla regione del cardias, sembrano, a primo aspetto, tratte a dirittura dal duodeno. Io non posso che confermare i suoi risultati; se non avessi letto in antecedenza il suo lavoro, in certi casi avrei potuto credere ad uno scambio accidentale dei miei pezzi, tanta è, certe volte, la somiglianza apparente tra le due diverse regioni.

Tra la mucosa pilorica e quella cardiale ho trovato analogie nella maniera di sviluppo che sono in accordo perfetto con la concezione anzidetta. Nell'una come nell'altra il vero epitelio glandulare si specifica solo tardissimo; sì che nel neonato, anche presso al limite con l'esofago, si ha un numero esiguo di elementi non mucipari al fondo cieco dei tubuli. La mucificazione, per contro, comincia ben presto: e le modalità del processo di formazione che, come vedremo nel 3° capitolo, stanno precisamente in rapporto a

(1) J. Schaffer, *Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wiss., math.-naturw. Cl.*, vol. 106, pag. 422, 1897.

queste circostanze caratteristiche, sono all'incirca le stesse nel piloro e nel cardias. Ma ciò che è più tipico è la presenza di isole epiteliali prettamente intestinali in ambedue le regioni. La fig. 27 mostra, accanto a cellule mucipare gastriche (*a*), un tratto di epitelio senza dubbio intestinale, con cellule cilindriche (*c*) e vere caliciformi (*b*). La fig. 27 è tolta dal piloro, ma anche nel cardias si riscontrano immagini dello stesso genere, perfettamente equivalenti. E la presenza di questo epitelio si può considerare costante, perchè io l'ho trovato in quasi tutti gli stomachi studiati, adulti ed in via di sviluppo: in quelli in cui, nell'una o nell'altra regione, non ho vedute le cellule caliciformi, non posso affermare che non esistano, perchè non precisamente tra gli stomachi di cui ho esaminato soltanto dei singoli tratti di mucosa, e, per essere sicuro della loro assenza, avrei dovuto invece esaminare tutta quanta la regione vicina ai rispettivi cingoli. Di un solo stomaco posso asseverare in modo certo che non ne contiene in nessun punto; ed è lo stomaco dell'embrione di 2 mesi e $^1/_2$.

La presenza di cellule caliciformi è stata osservata da parecchi nel piloro ed ultimamente dallo Schaffer nel cardias: essa è stata spiegata nei modi più varii, ma io mi permetto di credere che finora nessuno l'abbia interpretata giustamente. Vediamo le opinioni più recenti.

Lo Schmidt(1) crede che queste cellule siano « o parti estranee, cioè epitelio intestinale aberrante, o forme cellulari patologiche, cioè prodotti di trasformazione dell'epitelio ordinario dello stomaco ». E per questa seconda ipotesi ha una maggior propensione, perchè nella parte del suo lavoro in cui tratta degli stati infiammatorii cronici della mucosa gastrica scrive in maniera molto esplicita che, in tali condizioni, « l'epitelio ordinario dello stomaco ha cambiato carattere, si è trasformato in epitelio intestinale ». Ora se la prima delle due supposizioni era, da parte dello Schmidt, giustificata perchè egli non conosceva ancora l'esistenza delle caliciformi al cardias, nè la costanza della loro presenza negli stomachi normali anche durante lo sviluppo, fatti che escludono da soli la possibilità di una aberrazione nel senso patologico, il secondo giudizio è strano sia espresso proprio dallo Schmidt, il quale considera l'epitelio gastrico come essenzialmente diverso da quello intestinale, un « epitelio che nel suo sviluppo e nelle sue manifestazioni vitali non presenta rassomiglianze con l'epitelio di altre mucose ». Come può egli ammettere la possibilità che l'epitelio gastrico si trasformi in

(1) A. Schmidt, l. c.

epitelio intestinale, dopo aver dichiarato che non si trovano mai forme di passaggio tra le due specie cellulari nè durante lo sviluppo embrionale nè durante la neoformazione negli anni successivi?

Lo Schaffer cerca di spiegare l'esistenza delle caliciformi, oltrechè al piloro, anche al cardias. Egli, partendo dal fatto indiscutibile che lo stomaco è un organo tardivo sì nella filogenesi che nell'ontogenesi, giunge a questa conclusione: « si tratta di isole di mucosa intestinale rimaste fisse durante il differenziamento secondario della mucosa gastrica tipica: isole a cui non si deve attribuire grande importanza funzionale, ma che possono avere un interesse embriologico ». E illustra anche meglio il suo concetto in una nota in cui riferisce una spiegazione dell'Eberth che concorda con la sua: « sembra piuttosto che tale mescolanza di due specie di epitelio sia stata causata da una deficiente metamorfosi e sostituzione di epitelio embrionale, da un arresto nello stadio fetale che oltrepassava il periodo tipico, in breve, da piccole irregolarità nella trasformazione dell'epitelio ».

Lo Schaffer ripete dunque, in senso inverso, lo stesso errore dello Schmidt; secondo lui, sarebbe l'epitelio intestinale che diventa epitelio gastrico.

A chi abbia chiaro il concetto della specificità degli elementi appar già, a priori, insostenibile la sua idea. Ma, ben più, si può dimostrare sulla scorta dei fatti appurati che un differenziamento secondario della mucosa gastrica tipica da quella intestinale è semplicemente un parto della fantasia: tale concezione contrasta coi reperti di quanti hanno studiato lo sviluppo dello stomaco. La mucosa gastrica ha origine diretta da un epitelio neutro: non solo i reperti miei, ma anche quelli di tutti gli autori precedenti provano che tale epitelio non ha nulla che fare coll'epitelio intestinale già differenziato.

Questo è un fatto positivo irrefragabile, che rende oziosa ogni altra discussione; ma, dato e non concesso che si possa non tenerne conto, allo Schaffer resterebbe sempre da spiegare perchè restino fissi soltanto tratti isolati di epitelio, e perchè questi abbian sede sempre alle due estremità, nè accada mai di trovarne traccie in altri punti della mucosa gastrica.

Esclusa dunque tanto la ipotesi dello Schmidt quanto quella dello Schaffer, si potrebbe pensare che al momento in cui si forma lo stomaco l'epitelio intestinale sia già differenziato e l'epitelio gastrico no. Ma neppur questa supposizione si regge. Lo stomaco infatti è un organo tardivo, sì, ma il suo epitelio non deriva mica dal nulla. Perchè l'ipotesi non fosse assurda, bisognerebbe poter

ammettere l'assoluta indipendenza dello stomaco dall'intestino nella sua origine: allora si avrebbero elementi indifferenti che prendon posto tra esofago ed intestino e si comprenderebbe agevolmente ogni cosa. Ma, nonostante le ricerche embriologiche compiute sulla rana da Ruffini (1), il quale dubita che lo stomaco fosse primitivamente un organo separato dall'intestino e ad esso riunito per un dotto escretore, come al presente accade del fegato e del pancreas, questo non si può assolutamente immaginare per l'uomo. Del resto, nella stessa rana, il Ruffini è tentato di credere che ciò sarebbe avvenuto solo nella ascendenza remota e non già attualmente; e noi sappiamo che man mano si progredisce nella filogenesi, l'ontogenesi si conserva una ricapitolazione di essa, ma sempre più abbreviata e semplificata.

Non resta dunque che una sola spiegazione plausibile: lo stomaco deriva dall'intestino, in un periodo in cui l'epitelio di questo tratto di tubo digerente è ancora indifferenziato. E infatti, senza bisogno di risalire più addietro, nel ventricolo dell'embrione di 2 mesi e $^1/_2$ le caliciformi non ci sono; e, cosa anche più persuasiva, a tale età non ci sono neppure nella mucosa duodenale immediatamente vicina al piloro, che ha tutto l'aspetto d'un epitelio neutro, come quello dell'esofago. Il differenziamento intestinale procede dall'estremità rettale all'estremità orale: a 2 mesi e $^1/_2$ non è ancora giunto in prossimità dello stomaco. Ma non tarda a giungere, e il duodeno infatti si differenzia ben presto. Lo stomaco, che si è formato un nuovo ambiente isolato e indipendente, non segue direttamente il differenziamento intestinale: la parte centrale si differenzia per suo conto, alle due estremità il differenziamento subisce l'influenza di quello intestinale ed esofageo, ma è sensibilmente modificato.

Si obbietterà subito: se così fosse, la presenza di cellule caliciformi si comprenderebbe al piloro, ma non altrettanto al cardias, il quale rimane ben distante e più indipendente che tutte le altre parti dello stomaco dalle glandule di Galeati (o di Lieberkühn). Ed io farò osservare che non bisogna dimenticare una cosa importantissima, e cioè che il cardias resta allontanato dall'intestino solo a sviluppo compiuto; ma, viceversa, agli inizii dello sviluppo, esso è proprio la parte dell'organo più vicina al piloro. Di fatto, la piccola curvatura che, come indica la stessa denominazione, è già piccola nell'adulto, da principio è a dirittura minima; e mentre la grande curvatura rappresenta, sino da allora, la sacca primordiale

---

(1) A. Ruffini, Supplemento al *Monitore Zoologico Ital.*, anno X, *pag.* LXIII, 1899.

che poi costituirà il ventricolo, la curvatura piccola si può in quel tempo considerare come la continuazione diretta, il tratto di congiunzione immediata tra esofago ed intestino. Chiunque abbia avuto tra mani uno solo di questi stomachi giovanissimi, non può non esserne convinto. Se riflettiamo a tali condizioni ci apparirà subito verosimile e ragionevole l'ipotesi che il differenziamento intestinale invada anche il cardias. Cardias e piloro, allontanandosi l'uno dall'altro, trattengono inclusi gli elementi già differenziati i quali non possono più tornar indietro e diventar di nuovo indifferenti. Intanto anche i due cingoli compiono il loro sviluppo e limitano in modo deciso il nuovo ambiente che lo stomaco si è venuto formando: le cellule intestinali quindi restano letteralmente imprigionate.

Queste cellule però non trovano più, nei casi normali, le condizioni favorevoli alla loro moltiplicazione (data appunto la diversità del nuovo ambiente); perciò, allorchè lo stomaco si è ingrandito, nella gran massa degli elementi gastrici neoprodotti figurano come quantità insignificante, tanto è vero che sfuggono facilmente all'osservatore che non le ricerchi con diligenza speciale, mentre la loro proporzione nello stomaco piccolissimo è notevole. Ma possono moltiplicarsi in condizioni patologiche, ed io ne ho trovate in gran copia in casi di tumori, ed in altre e svariate malattie dello stomaco.

Altri fatti, oltre quelli già riferiti, avvalorano l'ipotesi mia. Si trovano caliciformi che dan la reazione tipica, accanto a cellule mucipare gastriche che non la dànno ancora (fig. 27); il che non è spiegabile con la diversità chimica delle due specie di cellule, perchè, come ho detto a ~~suo tempo,~~ la safranina da me impiegata colorava in giallo anche il muco dell'epitelio superficiale gastrico, e lo attestano la fig. 28 e la fig. 32 *A*. La fig. 27 significa adunque, nel caso speciale, che le caliciformi son più mature, di differenziamento più antico, di quel che non siano le altre cellule mucipare. E ancora: le isole di epitelio intestinale se son sempre nei dipressi del cingolo, non sempre sono al cingolo vicinissime; talvolta son collocate in punti relativamente lontani, e, più si va innanzi nello sviluppo, più frequente e più facile riesce vederle separate l'una dall'altra. Ciò vuol dire che nella formazione della mucosa gastrica, nella proliferazione incessante degli elementi epiteliali nuovi, esse sono state trasportate passivamente. Ma, intendiamoci, lo spostamento è lievissimo: non si può parlare di elementi intestinali aberranti, nel senso che questi sian passati dall'intestino allo stomaco; no, perchè hanno la loro origine entro lo stomaco: le cellule caliciformi che troviamo al cardias sono cellule che hanno sempre

appartenuto all'epitelio di quella regione: eran già situate lì quando erano ancora indifferenti, e son divenute caliciformi tipiche senza muoversi di lì. Vanno soggette, è vero, ad uno spostamento di pochi millimetri, ma non possono essere trascinate troppo lungi, perchè, come ho avuto occasione di notare nel 1° capitolo, essendo cardias e piloro le uniche parti del ventricolo che han dimensioni piccole anche nell'adulto, il loro graduale aumento di superficie deve necessariamente compiersi in modo assai più lento delle altre parti.

Per chi accetti queste idee, la presenza al piloro e al cardias delle cellule caliciformi non apparirà più in contrasto con la teoria della specificità che è netta e rigida, e non si presta ad essere, come pelle da guanti, piegata elasticamente secondo le occorrenze. Di tale teoria ragioneremo nel 3° capitolo, perchè sebbene l'argomento sia strettamente connesso alla questione del differenziamento, lo studio del meccanesimo di formazione ci aiuterà a rischiararlo.

CAPITOLO III.

MECCANESIMO DELLO SVILUPPO DOPO IL DIFFERENZIAMENTO.

Siam giunti finalmente alla parte del nostro studio che possiamo chiamar conclusiva, giacchè lo scopo dei due primi capitoli è sovratutto quello di prepararci a comprendere il congegno definitivo di formazione.

Per compir l'opera non ci resta ora che aggiungere alcuni pochi dati di fatto a quelli esposti di già, e coordinarli logicamente tra loro.

Il processo che mi dispongo ad analizzare ha, nella vita endo-uterina, una durata superiore d'assai a quella del processo descritto nel 1° capitolo: oltre a ciò, resta immutato anche dopo la nascita per tutto il tempo dell'accrescimento, il quale non cessa se non verso il 25° anno di età. Di più, se nell'adulto, per condizioni patologiche, la mucosa gastrica debba rigenerarsi, è ancora e sempre con questo processo medesimo che si compie la formazione delle nuove glandule. — L'argomento del presente capitolo offre dunque un interesse, oltre che descrittivo, pratico; giacchè prende in esame questioni che si riferiscono alla mucosa dello stomaco funzionante.

I due processi di formazione, quello iniziale già studiato, e quello ulteriore di cui imprendo a trattare, si distinguono principalmente in ciò: nel primo gli abbozzi nuovi derivano da ripiegatura dell'epitelio superficiale e non comunicano tra loro, ma restan tutti indipendenti e isolati; nel secondo invece gli abbozzi nuovi derivano da moltiplicazione degli abbozzi preesistenti. In altri termini, quello produce tubuli semplici, questo tubuli composti.

Riassumo lo stato attuale delle nostre conoscenze in proposito alla formazione dei tubuli secondarii.

Il Toldt così descrive il processo: « Dalla estremità cieca dei tubuli si solleva una cresta più o meno lunga costituita « da cellule glandulari, la quale *sporge liberamente* nel lume « per modo che questo, nella parte più profonda delle glan- « dule, si presenta diviso in due ». A questa che egli chiama *biforcazione* fa seguito una *spronificazione laterale*: « I « corpi glandulari provenienti da tale divisione del fondo cieco « aumentano in lunghezza, e da essi si sviluppano presto « nuovi corpi glandulari. I corpi glandulari nuovi sboccano « a varia altezza nei corpi glandulari più lunghi e più larghi « vicini; nella maggioranza però a poca distanza dalla fos- « setta ». Il Toldt non descrive la spronificazione così chiaramente come ha descritta la biforcazione; parla soltanto di sproni cavi, ognuno dei quali costituisce « una sporgenza a « gobba che all'esterno si distacca mediante un leggero re- « stringimento del corpo, e nel cui interno si osserva una « ramificazione del lume glandulare ». Non dice altro, ma da queste parole, dai termini impiegati (spronificazione, sporgenza, ramificazione del lume), è lecito supporre che egli immagini gli abbozzi, allorchè la loro formazione ha finito per localizzarsi al colletto, come germogli che sbocciano dalla glandula. In sostanza adunque si tratterebbe, secondo lui, di due processi diversi. Il Toldt riconosce che « dall'epoca in « cui la scissione delle glandule primordiali si è iniziata al « loro fondo, non si osserva più neoformazione di tali glan- « dule », ma non ci spiega in alcun modo la causa del passaggio dalla formazione dei primi abbozzi alla biforcazione, e da questa alla spronificazione.

Griffini e Vassale, che della mucosa gastrica studiarono la riproduzione sperimentale, giunsero a conclusioni diverse. Essi affermarono di non essere riesciti a constatare « gettoni di epitelio sollevantisi dal fondo dei tubi semplici ». E ammisero invece come probabile che « le propaggini late- « rali dei tubi semplici primitivi derivino da proliferazione

« dell'epitelio, ripetendosi nell'epitelio della parete del tubo « gli stessi fatti che per la formazione dei primi abbozzi si « erano osservati nell'epitelio di rivestimento ».

I lavori successivi sullo sviluppo normale confermano le asserzioni del Toldt, e quelli sulla riproduzione al contrario avvalorano le idee espresse da Griffini e Vassale.

Ecco, ad esempio, la descrizione del Salvioli: « Nel fondo « del tubo glandulare si vedono formarsi delle prominenze « cellulari, nei cui elementi sono numerose le cellule in scis- « sione; crescendo in altezza, questo gettone epiteliale di- « viene cavo e nel suo asse penetra una propaggine di tes- « suto connettivo che cresce attivamente come dimostrano le « mitosi che vi si trovano. Generalmente queste prominenze « epiteliali, una volta arrivate ad una certa distanza dallo « sbocco della glandula, si arrestano dando così luogo a glan- « dule composte; altre volte probabilmente il gettone arriva « sino alla superficie dello stomaco ed allora si formano nuove « individualità glandulari. In quest'ultimo caso le cellule del- « l'apice del gettone acquistano carattere di cellule epiteliali « cilindriche. L'aumento del gettone ha luogo sia per molti- « plicazione delle cellule che stanno verso il fondo, sia per « moltiplicazione delle cellule che stanno all'apice ».

Come si vede, il Salvioli va anche più innanzi dello stesso Toldt; egli non parla di spronificazione laterale: a lui basta la sola biforcazione per capire ogni cosa, compresa persino la formazione delle nuove fossette.

Invece il Vivante dai fatti osservati nella riproduzione della mucosa pilorica concluse esplicitamente che: « il pro- « cesso di rigenerazione non segue, nella formazione dei tu- « buli secondari, quelle norme che dal Toldt e dal Salvioli « furono date per il loro sviluppo embrionale: anzi ne è af- « fatto contrario, perchè i tubuli si svolgono da bottoni epi- « teliali cavi che si infossano nel tessuto circumambiente ».

Da ciò noi dovremmo dunque dedurre che tra sviluppo embrionale e processo di rigenerazione v'è una differenza spiccata: gli stessi Griffini-Vassale e Vivante non ne

escludono la possibilità e si guardano dal dare importanza generale ai loro reperti. Conviene ad ogni modo, prima di prestar fede a una diversità così notevole e così poco probabile, vagliare al lume della critica le descrizioni del Toldt e del Salvioli. Dico descrizioni perchè qui non siamo nel campo della interpretazione; nè l'uno nè l'altro tenta darsi ragione dei fatti osservati: entrambi si limitano a narrare come i fatti si svolgono, ma hanno le idee fondamentali così confuse che in luogo di una descrizione esatta la loro narrazione risulta una concezione fantastica. Chi mi abbia seguito pazientemente sin qui e si sia convinto che i fatti di cui stiamo ragionando non si debbono spiegare con l'immaginazione mistica e nebulosa di cause inconoscibili, ma rappresentano un complesso di fenomeni governati dal determinismo di leggi razionali, per poco che rifletta sulla supposizione del Toldt, la giudicherà inammissibile, benchè sia presentata sotto l'aspetto di un fatto assodato e come tale accettata dal Salvioli. Prima ancora di dimostrare con prove positive che la supposizione non è giusta, è facile dimostrare che giusta non può essere.

Per accogliere l'idea che al fondo cieco dei tubuli avvenga spontaneamente un rientramento dell'epitelio, non si può fare a meno di accogliere anche l'ipotesi di una volontà cosciente degli elementi, e ammettere che questa sia guidata dallo scopo di una determinata finalità da raggiungere.

E torno a dire che lo studio della biologia, se impostato su questa base (sia essa chiaramente espressa, oppur taciuta ma necessariamente sottintesa), non è seriamente scientifico.

Che il movimento sia spontaneo il Toldt ha cura di mettere in evidenza con una prova che egli crede irrefutabile:

« Alla prima comparsa di questo restringimento, il fondo « dello strato connettivo in cui il corpo glandulare è situato « è perfettamente concavo: al restringimento del fondo glan« dulare non corrisponde ancora nessun sollevamento del con« nettivo ». Ebbene questa è una circostanza a cui il Toldt ha data un'importanza immeritata, giacchè la non corrispon-

denza tra il contorno del connettivo che appar liscio e il contorno dell'epitelio che appare rientrante, è dovuta a un distacco post-mortale dei due tessuti; e il connettivo, ognun lo sa, è più molle, più elastico dell'epitelio: più difficilmente quindi conserva la sua forma in tutti i particolari. Oltre a ciò non si deve dimenticare che, in parte per l'avvenuto distacco, in parte per l'azione dei liquidi fissativi, può prodursi uno spostamento che alteri il rapporto topografico tra le singole parti dei due tessuti; non si è quindi affatto sicuri che il tratto di conca connettiva che il Toldt vedeva in una sezione fosse precisamente il medesimo che, allo stato fresco, era in contatto con quella parte di estremità inferiore del tubulo compresa nella sezione stessa. Quello che è certo è che allo stato fresco connettivo ed epitelio hanno perfetta aderenza; e l'osservazione del Toldt dimostra soltanto che nei suoi pezzi la conservazione non era ben riuscita. Il Toldt invece si serve di essa per sostenere due cose ugualmente erronee: 1° Che il connettivo non partecipa minimamente alla formazione delle glandule; 2° Che la divisione di una glandula in due avviene perchè l'epitelio manda, dal fondo cieco del tubulo, un cordone interno verso l'alto: con altre parole, che la direzione del movimento è dall'esterno all'interno dei tubuli.

La concezione di un cordone epiteliale che sporge *liberamente* nel lume del tubulo e che in tal modo divide il tubulo in due, può soddisfare alla prima chi guardi le figure del Toldt (o anche nelle mie stesse tavole le figure 10 e 31 *B*), e si riferisca, inconsciamente, ad una superficie piana.

Ma se ricorriamo alla raffigurazione plastica di un tubulo che non è piatto, ma cilindrico, e se immaginiamo che dal fondo cieco di esso si sollevi un germoglio epiteliale che non sia in contatto con le pareti laterali, ci convinceremo senza sforzo che il risultato di questa sporgenza sarà la produzione di una forma specialissima di tubulo, che non è stata ancora descritta per la semplice ma buona ragione che non esiste, e cioè un tubulo cavo con un asse centrale che rende la cavità anulare in sezione trasversa, ma non sarà e non potrà in alcun

modo essere la divisione del tubulo in due tubuli distinti. Una spada introdotta nel fodero non divide certo il fodero in due. Anche in questo caso si è tenuto conto soltanto di due dimensioni e si è, più che trascurata, dimenticata la terza.

Quanto ai cordoni del connettivo, ho già dimostrato nel 1° capitolo che non esistono, sebbene le sezioni isolate possano farlo credere, e sarebbe ozioso insistere sulla inesattezza della descrizione fattane dal Salvioli.

Ma, a proposito dei cordoni, merita di esser rilevata la curiosa ipotesi che il Salvioli crede probabile: l'epitelio *glandulare* che ne ricopre la sommità, appena raggiunta la superficie libera, diverrebbe *muciparo*. In verità non si capisce quale concetto egli abbia del differenziamento, dacchè lo considera capace di andare e venire con tanta facilità nelle condizioni normali dello sviluppo.

Dopo le argomentazioni critiche passiamo ai fatti positivi che ci mostreranno come le cose non procedano in maniera così immaginosa e indaginosa, ma, anche nello sviluppo embrionale, in un modo altrettanto semplice e comprensibile che nel processo di rigenerazione.

Nella II tavola (fig. 15 a 23) per la regione del fondo, e nella III (fig. 35 a 37) per la regione pilorica, presento alcuni profili di mucosa gastrica, scelti in fasi diverse dello sviluppo e dell'accrescimento. Il contorno dell'epitelio è riprodotto dal vero con esattezza fedele: ma, soppressi i contorni cellulari che sarebbero riesciti troppo minuti, in luogo delle colorazioni multiple necessarie a rendere il progredire dei varii differenziamenti ho posti dei segni convenzionali, che si ripetono eguali per tutte le figure. I tratti lasciati in bianco (*a*) rappresentano epitelio neutro; i tratti scuri (*b*) epitelio glandulare; i tratti a linee (*c*) epitelio muciparo. La linea *m* il decorso della *muscularis mucosa*.

Passiamo rapidamente in rassegna queste figure.

Nella regione del fondo. — L'epitelio gastrico, prima che incominci la formazione degli abbozzi glandulari, è in tutte le sue parti neutro. Nel feto di tre mesi (fig. 15) vediamo

delineati i primi abbozzi delle glandule. A questa età si può dire che l'epitelio descriva una linea più o meno regolarmente ondulata (fig. 15 *A*). Il suo spessore è rappresentato in certo modo dal lato più lungo delle singole cellule cilindriche che, per la mutua compressione, sono più alte che larghe: la loro altezza massima è di 30 μ o poco meno (1). L'altezza dei singoli abbozzi varia: abbiamo visto che essi hanno anzianità diverse: in media si può dire che misurano circa 45 μ. Qui l'epitelio è ancora tutto neutro (fig. 15 *B*) ad eccezione dell'estremità inferiore degli abbozzi più profondi, ove è già comparso il primo accenno del differenziamento glandulare. Ma le cellule glandulari sono ancora pochissime.

Nel feto lungo 13 cm. (fig. 16) l'altezza degli abbozzi è di circa 75 μ. Il tratto glandulare è di poco più esteso, ma gli abbozzi nuovi continuano a prodursi per invaginazione dell'epitelio superficiale che è rimasto neutro.

Nel feto luugo 16 cm. (fig. 17) lo spessore della mucosa è di 115 μ. È cominciato il differenziamento muciparo; e assistiamo all'inizio del mutamento nella genesi degli abbozzi.

---

(1) Questa e tutte le altre cifre micrometriche che seguono rappresentano le misure medie delle varie mucose. Ma non possono avere un valore generale ed assoluto, avendo io dovuto indurire i pezzi di mucosa coi metodi più disparati. Perciò trascuro di riferire, come perfettamente inutile, la misurazione in micromillimetri degli elementi epiteliali: le cifre micrometriche del Salvioli, il quale ha potuto trattare in una stessa maniera tutto il materiale di cui si è servito per le misure, sono sufficienti a provare che le cellule dell'epitelio gastrico subiscono un aumento graduale di volume: sono anzi, a questo riguardo, esaurienti. Ma ho creduto di poter rapportar qui le cifre che segnano il graduale aumento di spessore totale della mucosa, perchè, se alcune di esse sono inesatte in causa della fissazione, sono per ciò solo anche più significative, in quanto certamente minori del vero. Ho usato un ingrandimento unico per tutte le figure che riproducono gli elementi nei loro singoli contorni (fatta eccezione soltanto per la fig. 13, ottenuta con l'immersione omogenea): ciò nonostante dalle mie tavole appare che nelle mucose adulte gli elementi si presentano più piccoli che in certe altre giovanissime, il che è possibile derivi dal fatto che solamente queste ultime furon fissate in liquido di Hermann, e il liquido di Hermann è superiore a tutti gli altri da me impiegati per conservar la forma, la struttura, e la grandezza degli elementi cellulari.

Ci sono, è vero, degli abbozzi ancor giovani derivati dall'epitelio superficiale prima che avesse principio la mucificazione, ma si osservano anche degli accenni di biforcazione al fondo cieco degli abbozzi più vecchi. Si consideri che l'aumento di spessore è notevole.

Assai più notevole è tale aumento nel feto lungo 18 cm. (fig. 18), in cui raggiunge in media 175 μ. Si tenga conto della brevissima distanza di tempo che intercede dall'uno all'altro: l'aumento di spessore non è proporzionale, ed è evidentemente dovuto alla nuova maniera di formazione. La fig. 18 mostra che il tratto muciparo si è esteso rapidamente e il tratto neutro è andato sempre più restringendosi. Non si osservano più nuove invaginazioni dall'epitelio superficiale: merita invece speciale attenzione il contorno inferiore degli abbozzi. Se immagini come quella della fig. 10 possono far pensare che il Toldt non si era ingannato nel concepire i due nuovi tubuli come la scissione di un unico tubo preesistente, la fig. 18, da sola, batte in breccia simile modo di intendere la cosa. I due rami della biforcazione (1) non sono eguali tra loro: accade molto di frequente di vederne uno piuttosto lungo e l'altro breve (vedi ad es. anche la fig. 29). Nè ciò si può spiegare supponendo che il ramo breve non sia completo e nelle sezioni attigue se ne trovi la continuazione, perchè si vedono abbozzi brevissimi che le sezioni vicine dimostrano essere veramente tali, senza possibili contestazioni. Ora, se si trattasse di un rientramento dell'epitelio, anche ammesso che simile rientramento, invece di essere cilindrico o tubulare, occupi intera la terza dimensione del tubulo che rimane celata a chi osserva la sezione, questo rientramento dovrebbe produrre due tubuli figli perfettamente eguali in lunghezza. Dunque è certo che di rientramenti non è il caso di parlare: non si può e non si deve parlare che di *sporgenze*. E le sporgenze non partono tutte da punti esatta-

(1) Mi par degno di nota il fatto che talora i rami sono più di due: ciò rende anche meno accettabile la versione del Toldt.

mente corrispondenti: taluna è proprio al fondo cieco, qualche altra è laterale.

Andiamo innanzi. Nel feto di cinque mesi e mezzo (fig. 19) lo spessore è di 230 μ. La zona neutra è ridotta di molto: in qualche punto i due differenziamenti opposti son già a contatto. Qui notiamo che le sporgenze da cui prendono origine le nuove formazioni glandulari hanno varia sede; ce ne sono ancora in basso e queste generalmente sono già discretamente sviluppate; ma ce ne è pure qualcuna, manifestamente recente per le piccole proporzioni, al limite superiore del differenziamento glandulare.

Nel feto a termine (fig. 20) l'aumento di spessore non è grande. In media l'altezza raggiunge i 275 μ, e solo in pochi punti supera i 300. La zona neutra è scomparsa del tutto: il limite tra i due differenziamenti è netto; al di sopra le cellule mucipare, al di sotto le glandulari. Rileviamo subito che il differenziamento muciparo, cominciato più tardi di quello glandulare, ha occupato un più ampio tratto di epitelio; la proporzione tra epitelio muciparo ed epitelio glandulare è, in questo momento dello sviluppo, di 12 a 8.

Riguardo al punto di partenza dei nuovi tubuli, se c'è ancora qualche traccia di biforcazione in basso, la sede di quasi tutti e specialmente dei più giovani è presso al limite del differenziamento glandulare.

Siam giunti così al periodo della nascita; ma al principio della vita extra-uterina, lo sviluppo è tutt'altro che compiuto, non solo riguardo al numero, ma anche riguardo alla lunghezza dei tubuli. All'aumento graduale ma incessante e notevole che subiscono le dimensioni del ventricolo corrisponde l'aumento di superficie della mucosa a cui provvede la moltiplicazione dei tubuli e delle fossette. Riguardo a ciò i calcoli del Toldt hanno stabilito che, dal feto a termine sino all'accrescimento compiuto, il numero delle fossette, cioè delle individualità glandulari, aumenta di 52 volte e il numero dei tubuli di 27. Ma oltre a questo, al momento della nascita i singoli tubuli sono ancora ben lungi dall'aver raggiunta la loro

altezza definitiva; e uno sguardo alle fig. 21, 22 e 23 basta a persuadercene. Lo spessore della mucosa cresce lentamente; nel bambino di 9 anni (fig. 21) è poco meno di 700 μ; nel giustiziato di 21 anni (fig. 22) raggiunge e talora sorpassa il millimetro.

Però nell'adulto (fig. 23 — giustiziato di 32 anni) lo spessore totale della mucosa resta al di sotto dei 900 μ; si noti, che in compenso, la diminuzione è tutta a spese dell'epitelio muciparo, perchè, mentre nel feto a termine (fig. 20) la proporzione del tratto muciparo è superiore a quella del tratto glandulare, nei successivi periodi dell'accrescimento la proporzione si va riducendo sino a diventar nell'adulto di poco più che $^1/_{10}$. Nel neonato lo spessore totale della mucosa gastrica (intendendo con ciò la sola regione del fondo) rappresenta $^1/_3$ di quella dell'adulto; e l'altezza delle glandule è appena $^1/_6$. Risulta da ciò che lo stomaco del bambino ha una superficie di epitelio glandulare secernente succo gastrico straordinariamente minore che lo stomaco dell'adulto; non solo perchè minore è il numero delle sue glandule, ma anche perchè queste sono assai più piccole. E ciò serve a spiegarci molto bene le differenze funzionali.

Nelle fig. 21 e 22 il lettore troverà tra la porzione glandulare (*b*) e la porzione mucipara (*c*) un tratto punteggiato *d*. Nelle mucose in cui non è possibile fare la colorazione specifica, non si può stabilire il punto preciso in cui cessa l'epitelio muciparo e comincia quello glandulare. Perciò nei disegni ho segnato con *b* il tratto glandulare sino al punto in cui si distinguono nitidamente le cellule delomorfe che non possono confondersi con altre e la cui presenza ci fa sicuri che l'epitelio è schiettamente glandulare; con *c* il tratto muciparo sino al punto in cui si distingue senza possibili dubbi nelle cellule il calice mucoso trasparente. La porzione *d* intermedia i cui caratteri sembrano incerti è la zona degli elementi giovani, e ne riparlerò tra breve per non accumulare argomenti di indole diversa.

Qui dirò solo che essa scompare nella mucosa dell'adulto

(fig. 23), ove immediatamente vicine a cellule certamente mucipare troviamo cellule certamente glandulari anche nei preparati allestiti coi metodi comuni.

Nella regione pilorica. — Nel feto di tre mesi (fig. 35), mentre l'altezza degli abbozzi nella regione del fondo raggiunge appena i 45 μ, lo spessore della mucosa pilorica è già di 150 μ circa; e nei pressi del cingolo supera anche questa misura. Per avere idea della differenza considerevole si faccia un raffronto tra la fig. 35 e la fig. 15, tra la fig. 26 e la fig. 5. Un'altra grande differenza si nota tra le due regioni: in quella del fondo è appena cominciato il differenziamento glandulare, e non v'è traccia del differenziamento muciparo; viceversa in quella pilorica è bene accentuato il differenziamento muciparo e quello glandulare non è ancora iniziato.

Lo spessore della mucosa pilorica cresce proporzionalmente al crescere dell'età e si mantiene sempre superiore, durante lo sviluppo, a quello corrispondente del fondo. Non riporterò tutte le cifre; dirò solo che tra i due feti di 16 e di 18 cm. non si nota punto quella differenza che abbiamo osservata nel fondo: nell'uno e nell'altro l'altezza è quasi perfettamente eguale, variabile dal cingolo al limite col fondo tra 300 e 240 μ.

Nel feto a termine la mucosa pilorica (circa 600 μ) è sempre molto più alta della mucosa del fondo. Si confronti la fig. 36 con la fig. 20. Ma la proporzione tra mucipare e glandulari è immensamente diversa: nel piloro l'epitelio è quasi completamente muciparo e le cellule glandulari hanno appena una rappresentanza all'estremo inferiore dei tubuli.

Nella regione pilorica del feto di 3 mesi il fondo cieco è liscio, senza sporgenze (fig. 35): è molto raro un qualche timido accenno alla biforcazione, tanto che si può quasi dire che questa non esiste. Nel feto di 3 mesi e $^1/_2$ la biforcazione è un po' meno rara; col progredire dell'età diviene frequente. Nel feto a termine c'è ancora e sempre la biforcazione al basso (fig. 36); le biforcazioni che si osservano in alto non sono se non il residuo delle antiche biforcazioni al basso che furono invase dalla mucificazione.

Sino alla nascita adunque nel piloro non si ha che biforcazione al basso (fig. 29 e 31 *B*). Solo dopo la nascita comincia la spronificazione laterale al colletto; ne troviamo le traccie in tutto il periodo dell'accrescimento, e nell'adulto (fig. 37) vediamo che le varie glandule che costituiscono un unico gruppo, sono riunite tra loro precisamente al colletto. Ma qui la differenza di spessore tra mucosa del fondo e mucosa pilorica è inversa a quella osservata nel periodo dello sviluppo. Si confronti la fig. 37 colla fig. 23? Nella regione del fondo l'altezza della mucosa è di circa 900 μ; nella regione pilorica invece è in media di 700 μ o poco più; è quindi considerevolmente inferiore. Del che ci dà ragione lo sviluppo del tratto glandulare, che è, in paragone a quello del fondo, limitatissimo.

Mentre nel fondo la proporzione delle mucipare è, come abbiamo visto, soltanto di poco più che $^1/_{10}$ dello spessore totale, nel piloro è di quasi $^2/_3$. Si può facilmente controllare la cosa nello stomaco di cane. Prendo a caso una mucosa gastrica di cane e ottengo queste misure medie: nel fondo altezza totale della mucosa 1500 μ, di cui non più di 200 occupati da epitelio muciparo; nel piloro, spessore totale da 1000 a 1100 μ, di cui soltanto 250 occupati dai tubuli glandulari. Naturalmente, queste cifre riguardano solo la porzione mediana della regione pilorica; immediatamente vicino al cingolo le glandule sono più sviluppate e in certi punti giungono ad occupare quasi la metà dello spessore complessivo. Quivi anche l'altezza totale è superiore, e nell'uomo arriva a superare i 900 μ. Ma ciò non fa che confermare l'origine di tali glandule da quelle del Brünner, come ho sostenuto nel II capitolo; e si capisce che si siano sviluppate di più proprio là donde è partito il differenziamento glandulare, e dove quindi hanno cominciato prima a prodursi e hanno continuato a sentire l'influenza delle glandule duodenali.

Ma il valore delle cifre riportate non è diminuito da ciò: e permane evidente il fatto che nel feto a termine, mentre lo spessore della mucosa gastrica vera rappresenta appena $^1/_3$

dello spessore definitivo, nel piloro ne rappresenta all'incirca $^{4}/_{5}$; che mentre nella prima il grande aumento è dato tutto dall'accrescimento dell'epitelio glandulare, già ben rappresentato, a spese dell'epitelio muciparo la cui proporzione va riducendosi, nella seconda al piccolo aumento contribuisce solo pochissimo la riduzione dell'epitelio muciparo che prima occupava la mucosa quasi per intero. In conseguenza si può affermare senza tema d'errare che

« *le glandule piloriche hanno sviluppo non solo più tardivo, ma anche più lento e assai più limitato che le glandule del fondo* ».

Ora raccogliamo le vele. Per ricostruire razionalmente il meccanesimo di formazione dei nuovi tubuli e delle nuove fossette, non abbiamo che ad accostare questi fatti così chiari a quelli che abbiamo studiati nel II capitolo, e cercare di coglierne i veri rapporti.

§ 1. *Formazione dei tubuli composti.* — La biforcazione, come è stata finora descritta nello sviluppo embrionale, non esiste: la moltiplicazione dei tubuli non consiste nel succedersi delle loro scissioni, per modo che ogni tubulo si divida in due, e ciascuno di questi si biforchi di nuovo per suo conto. Un tubulo semplice diventa composto per figliazioni multiple, costituite da germogli epiteliali cavi che sbocciano dalla sua parete, verso il connettivo. Non si ha un rientramento delle pareti del tubulo entro il lume del tubulo stesso, e tanto meno la produzione di un cordone epiteliale pieno, che si distenda poi in uno strato solo quando il connettivo vi si introduca; il connettivo non abbandona mai, allo stato fresco, il contatto con l'epitelio (1).

---

(1) Il Toldt ha disegnato, è vero, fondi ciechi di tubuli (vedi la sua fig. 21) in cui si vedono sporgere liberamente dall'estremo inferiore una o due cellule assolutamente isolate; ma tali immagini son false e non possono non derivare da una sezione obliqua di un tubulo foggiato irregolarmente: le cellule che sembrano isolate non solo debbono essere a contatto del connettivo, ma debbono essere collocate sulla piega di una cresta epite-

La biforcazione è data da sporgenze; e queste sporgenze, se si iniziano al fondo cieco del tubulo, continuano con gradazione ininterrotta sino al colletto (1) ove si localizzano. Dunque biforcazione e spronificazione laterale non sono due processi distinti: sono un processo unico di cui varia la sede, *perchè varia la sede delle mitosi*, le quali appunto si innalzano a poco a poco e finiscono per localizzarsi al colletto. Questa gradazione insensibile le riallaccia indiscutibilmente in una genesi sola; ora anche il Toldt, quando le sporgenze sono giunte al colletto le chiama spronificazioni, e la denominazione non può non indicare un movimento verso l'esterno del tubulo, perchè al colletto (vedi ad es. la fig. 21) il tubo generatore è così sottile e il suo profilo è delineato in modo così diritto e continuo che un rientramento sarebbe materialmente impossibile. Diremo dunque:

« *Esistono due soli processi di formazione: uno, preliminare, per* invaginazione *dell'epitelio superficiale; l'altro, definitivo, per* estroflessione *della parete dei tubuli* ».

Per evitare equivoci su queste due parole, mi affretto a dichiarare subito che uso la parola estroflessione solo per significare che la direzione dei nuovi gruppi cellulari va dal-

---

liale; e nella sezione successiva deve trovarsi connettivo al posto delle cellule epiteliali, e lateralmente, al posto dello spazio vuoto, epitelio. Non è il caso di ripeter qui, a proposito del connettivo, tutti i ragionamenti fatti nel 1° capitolo; ma riguardo all'epitelio dirò che, anche ammesso il rientramento di esso, se ognuna delle due glandule che ne derivano deve essere fornita, come lo è, di una parete non interrotta ma completa in tutta la sua circonferenza, è evidente che il sepimento deve avere una parete doppia, deve essere composto di due strati.

(1) Dico colletto, senz'altro, per comodità: ma intendo parlare e qui e nelle pagine seguenti del colletto definitivo, vale a dire della porzione più alta dell'epitelio glandulare una volta che la diffusione dei due opposti differenziamenti sia giunta al termine, e al di sopra delle cellule glandulari non ci sian più elementi neutri ma solo elementi mucipari. Ciò per l'esattezza dell'espressione e per la chiarezza del concetto, perchè la spronificazione *laterale* è sempre al colletto, anche quando le sporgenze son molto in basso; soltanto, la vera glandula è ancora brevissima e il colletto è transitorio: perchè quello definitivo sarà costituito dal tratto superiore dell'epitelio ancora neutro che diverrà glandulare.

l'interno all'esterno dei tubuli e non viceversa. E a proposito di ciò, viene opportuna una considerazione.

Immaginando più modi diversi di formazione nei diversi periodi di età, si suppone una cosa innaturale; in ultima analisi, c'è identità nel congegno di produzione di tutti gli abbozzi glandulari, si formino essi dall'epitelio superficiale o dal fondo dei tubuli, o dal colletto delle glandule.

È sempre e dovunque lo stesso processo di invaginazione dell'epitelio entro il connettivo; ciò che è esterno rispetto al tubulo, è viceversa interno rispetto all'epitelio considerato nel suo insieme. La estroflessione dei tubuli non è se non una nuova invaginazione che si produce nelle invaginazioni primitive. Il fenomeno è uno: varia soltanto la sede per le mutate condizioni meccaniche della mucosa, derivanti dalla localizzazione diversa dei centri germinativi. Ma dovunque e sempre non si tratta che dell'aumento di superficie dell'epitelio, cagionato dall'accresciuto numero degli elementi epiteliali: aumento di superficie che in ogni caso trova il suo sfogo ripiegandosi ed affondandosi entro il connettivo. Però fra il 1° ed il 2° processo, oltre la differenza di sede già notata, c'è un'altra differenza, e cioè che nella estroflessione della parete del tubulo, il connettivo non ha bisogno di concorrere in alcun modo, nemmeno nel modo semplice che abbiamo veduto nel 1° capitolo, dal momento che la resistenza necessaria all'affondamento è offerta dal lato opposto della parete tubulare che è in contatto.

Ricordo qui che nel § 6 del 1° capitolo ho sostenuto non esser vera l'asserzione di alcuni autori che il connettivo, se non partecipa alla formazione delle glandule nei primi periodi dello sviluppo, vi prende una parte attiva più tardi: vediamo al contrario che più si va innanzi e meno importante diventa la partecipazione del connettivo.

Ma da ciò al dire che il connettivo non partecipa minimamente ci corre: non soltanto la formazione dei tubuli è giunta al punto che stiamo esaminando col concorso indispensabile del connettivo, come vedemmo nel 1° capitolo, ma, oltre a

questo, il connettivo serba sempre una funzione necessaria, per quanto negativa. Infatti, le nuove glandule possono affondarsi entro di esso, perchè esso offre per la sua cedevolezza una resistenza assai minore di quella che oppone a se stesso l'epitelio; e vedremo tra poco, studiando lo sviluppo delle fossette, che nell'epitelio muciparo le ripiegature si formano non più in direzione del connettivo ma viceversa in direzione del lume e ciò accade semplicemente perchè in questo caso è inverso il rapporto delle resistenze: quella del connettivo, per quanto tenue, è sempre una resistenza, mentre lo spazio vuoto evidentemente non oppone resistenza di alcun genere. È chiaro adunque che la formazione dei tubuli e delle fossette è legata strettamente, anche nei periodi ulteriori dello sviluppo, alla presenza del connettivo.

Indaghiamo adesso la causa dei vari e successivi mutamenti. Nessuno può negare che il passaggio dal 1° al 2° processo sia in diretto rapporto coll'apparire del differenziamento muciparo. Ma questo passaggio non va spiegato con ragioni teleologiche: non bisogna pensare che la struttura finale della mucosa gastrica *deve* essere tale che le mucipare siano collocate in alto e le glandulari in basso, e quindi è necessario che i nuovi abbozzi cessino di derivare dall'epitelio superficiale *perchè* questo è diventato muciparo. Bisogna invece ragionare così: la struttura finale dello stomaco è tale che le mucipare sono collocate in alto e le glandulari in basso soltanto perchè il differenziamento muciparo modifica le condizioni meccaniche primitive in modo da indurre per conseguenza necessaria un nuovo processo di formazione. E non abbiamo troppo da cercare per rintracciare il fatto meccanico che determina il mutamento, perchè lo abbiamo già veduto nel 2° capitolo studiando la localizzazione delle mitosi. Appena comincia il differenziamento muciparo si ha la comparsa simultanea di un centro germinativo in alto; e questo ci dà ragione di ogni cosa.

Osserviamo anzitutto che l'energia proliferativa del focolaio muciparo è superiore a quella del focolaio glandulare.

La rapida estensione del tratto muciparo che nel fondo comincia più tardi e raggiunge in breve una proporzione maggiore di quello glandulare non si può spiegare soltanto con la diffusione del differenziamento, perchè il comportarsi del piloro prova che la mucificazione non raggiunge mai tutti gli elementi indifferenti dell'estremo inferiore che continuano a moltiplicarsi, quindi la propagazione del differenziamento stesso è in realtà abbastanza lenta. Ma si spiega invece col reperto di mitosi mucipare assai più numerose di quelle glandulari: e questo è un fatto certo.

Il risultato finale dell'accrescimento sembrerebbe smentire tale affermazione perchè il numero degli elementi mucipari è, nell'adulto, inferiore a quello degli elementi glandulari: ma si deve por mente alla circostanza che l'epitelio superficiale, dopo la nascita, va soggetto a continui sfaldamenti, dovuti allo sfregamento tra le opposte pareti del ventricolo, durante la peristalsi, e all'azione meccanica delle sostanze ingerite: la perdita delle cellule che cadono nella cavità gastrica è compensata dalla proliferazione costante del centro germinativo muciparo, al fondo delle fossette. Nell'adulto dunque il numero degli elementi mucipari restati in sito non rappresenta, come nelle glandule, il numero totale degli elementi prodotti, ma soltanto una piccola parte.

I due opposti differenziamenti che si stabiliscono ai due estremi, superiore ed inferiore, dei tubuli si avviano l'uno incontro all'altro convergendo entrambi verso la parte centrale; questa, che chiameremo la corrente del differenziamento, non deve confondersi con la corrente dello spostamento meccanico degli elementi già differenziati, la quale segue una direzione inversa.

La sede delle mitosi specifiche è al limite del differenziamento rispettivo; evidentemente le nuove cellule prodotte dalle scissioni per occupare lo spazio necessario debbono allontanare gradatamente le prime mucipare dalle prime glandulari. Idealmente dunque possiamo raffigurarci due correnti di spostamento che vanno in senso divergente: la direzione di quella

mucipara è dal basso verso l'alto, di quella glandulare dall'alto verso il basso. Dico idealmente solo in riguardo alle cellule glandulari perchè, se la corrente dall'alto in basso esiste veramente nei tubuli che si formano al colletto e si dirigono verso la *musc. muc.*, nei tubuli già esistenti le mitosi glandulari, piuttosto che spingere verso il basso le cellule sottostanti, si accumulano verso l'alto sollevando gradatamente quelle che sovrastano. Ma la corrente delle mucipare dal basso verso l'alto è reale e, se reale non è quella delle glandulari, tanto più tutto il sistema deve essere innalzato verso la superficie libera. — Abbiamo visto nel secondo capitolo che, al momento in cui comincia il differenziamento muciparo, gli abbozzi sono così addossati l'uno all'altro e le relative fossette sono così vicine che i tratti di congiunzione tra di esse costituiscono delle vere creste dell'epitelio superficiale (fig. 6). Se a questo punto non intervenisse la specificazione mucipara, il processo iniziale continuerebbe, perchè l'allontanamento graduale degli abbozzi ricondurrebbe nuovamente queste creste allo stato di superficie piana e tornerebbero a prodursi le condizioni necessarie alle successive invaginazioni, che, come sappiamo, risiedono nel dislivello tra la parte centrale dei tratti di congiunzione e i margini delle fossette che vengono a trovarsi più in alto. Invece l'attività dei nuovi centri germinativi superiori solleva in breve le creste e le fa diventar definitive ; in tal modo individualizza nettamente gli abbozzi. Parecchie fossette concorrono colla continua trasposizione dei loro elementi epiteliali alla formazione di ciascuna cresta, la quale è alimentata contemporaneamente da tutte quelle che le sono immediatamente vicine.

Il risultato della individualizzazione dei tubuli è che tutte le cellule nuove, mucipare e glandulari, rimangono a far parte del tubulo che le ha prodotte e questo, invece di cedere il sovrappiù della moltiplicazione ad invaginazioni successive dell'epitelio superficiale, aumenta la sua propria lunghezza. Ma non può aumentarla in modo indefinito perchè sopraggiungono due condizioni: 1° la resistenza sempre crescente

della pila di cellule da sollevare; 2° la decompressione del connettivo, effetto del persistente allargamento (1). Queste due condizioni riunite si trovano nell'epitelio glandulare e determinano la formazione dei nuovi tubuli in basso, mentre ad entrambe sfugge l'epitelio muciparo perchè il suo focolaio proliferativo è ancora troppo vicino alla superficie, e perchè esso troverà di fronte alla decompressione del connettivo lo spazio vuoto della fossetta entro cui gli sarà ben più facile ripiegarsi. Ma dell'uno e dell'altro questo si può dire con sicurezza, che c'è stretto rapporto tra la formazione dei nuovi tubuli e delle nuove fossette e la sede delle mitosi.

Il punto in cui ferve la moltiplicazione cellulare è necessariamente quello in cui la pressione dell'epitelio è maggiore: tale pressione non è più equilibrata dallo scivolamento progressivo degli elementi adulti verso la superficie perchè questi non sfuggono più dal tubulo come facevano per l'innanzi, ma gravano sugli elementi sottostanti, e l'equilibrio è ristabilito solo dalla nuova ripiegatura dell'epitelio.

Ciò premesso, noi siamo in grado di decifrare tutte le differenze osservate tra le varie regioni e gli stadii diversi di ognuna.

Spieghiamoci dapprima la differenza tra fondo e piloro.

Mentre il processo di invaginazione dell'epitelio superficiale aumenta poco lo spessore della mucosa e molto invece la superficie, il processo di estroflessione dei tubuli aumenta molto lo spessore e poco la superficie. Ora, nel fondo il differenziamento muciparo appare tardivamente: perciò il primo modo di sviluppo dura a lungo e provvede così al grande aumento di superficie della mucosa con relativo risparmio di elementi: il differenziamento glandulare che si è già determinato non ostacola il processo, anzi porta ad esso nuova energia perchè

---

(1) A proposito di questo debbo dichiarar qui che le mitosi, tuttochè il Salvioli abbia descritto il contrario, sono nel connettivo rarissime. Lo sviluppo del connettivo segue docilmente quello dell'epitelio; se accadesse il contrario, l'epitelio ne rimarrebbe strozzato a quello stesso modo che si può osservare in ben noti casi patologici.

l'attività di riproduzione diventa più rigogliosa al fondo degli abbozzi appena gli elementi indifferenti si specificano. Nel piloro invece il differenziamento muciparo comincia prestissimo e comincia pur prestissimo il secondo modo di sviluppo, il che ci spiega come la regione pilorica resti limitata in superficie ed aumenti invece considerevolmente il suo spessore.

Questo ci dà pur ragione delle differenze tra le varie parti della stessa mucosa pilorica, perchè il differenziamento muciparo parte dal cingolo e si propaga verso il fondo. Dove esso non è ancor cominciato (fig. 24) gli abbozzi non sono più lunghi degli altri; unica differenza con quelli del vero fondo è che sono divaricati per la decompressione maggiore in cui si trova tale zona: e la decompressione è cagionata dal fatto che nella regione già schiettamente pilorica non si produce più l'invaginazione alla superficie. Il confronto tra la fig. 25 e la fig. 26 mostra che rapporto ci sia tra l'altezza del tubulo e l'anzianità della mucificazione. Guardando la fig. 26 si potrebbe osservare che il focolaio superiore non fa che mucipare e quindi non si capisce perchè il tratto inferiore che è rimasto neutro si sia allungato tanto: ma a questa obbiezione ho già risposto quando ho fatto considerare che il tubulo, nelle nuove condizioni, è divenuto una individualità distinta in cui resta accumulato tutto il materiale prodotto; e ciò accade a maggior ragione nel caso presente perchè qui la biforcazione all'estremo inferiore dei tubuli non è, si può dire, neppur cominciata. In questa fase il connettivo è ancora così giovane che il tubulo può liberamente allungarsi e allargarsi. Le mucipare nuove sono tutte spinte in alto e questo sollevamento è cominciato così presto che ci fa intendere non solo la grande proporzione delle fossette al piloro, ma persino l'esistenza di qualche villo.

Vediamo ora perchè le estroflessioni iniziatesi al fondo cieco finiscono per localizzarsi al colletto. Potrei rispondere semplicemente che ciò dipende unicamente dalla sede delle mitosi, le quali appunto dall'estremo inferiore salgono al colletto della glandula. Ma la risposta pur essendo giusta sarebbe

troppo schematica. Si deve tener conto anche di un'altra condizione e cioè della comparsa della *muscularis mucosa*, che nei feti di 16 e 18 cm. manca: non si nota in essi se non un accumulo di elementi connettivi in qualche punto e una disposizione di essi in modo da preparare la *musc. muc.*, che ho trovata ben formata solo nei feti di 5 mesi e 1/2 e nei successivi.

Quando compare nella mucosa del fondo il differenziamento muciparo (fig. 9), la sede delle mitosi glandulari è già salita lungo le pareti del tubulo e le prime estroflessioni dovrebbero essere laterali; invece tanto in questo che nel feto seguente (fig. 10) le glandule figlie son proprio al fondo cieco (fig. 17 e 18). Il rapporto dunque non è strettissimo perchè si ha fino ad un certo grado strisciamento di cellule. Nei feti di 5 mesi e 1/2 (fig. 19) ed anche nel feto a termine le estroflessioni non sono tutte al colletto, ma qualcuna se ne osserva pure all'estremo inferiore dei tubuli; e ciò io credo debba essere spiegato principalmente con la presenza in basso del nuovo focolaio di proliferazione delle cellule delomorfe, le quali non hanno ancora raggiunto il colletto. Esse però lo raggiungono presto e da allora in poi i nuovi tubuli partono tutti sempre dal colletto.

I tubuli di nuova formazione sono tutti di epitelio glandulare perchè il differenziamento glandulare sorpassa sempre il loro punto di partenza. Ma questo è vero solamente per la mucosa del fondo; e si deve, nonostante ciò, pensare che il fatto è essenzialmente ed esclusivamente meccanico perchè lo prova il comportarsi della mucosa pilorica.

Nel fondo la spronificazione dei tubuli al loro estremo inferiore ha una durata breve perchè comincia quando il differenziamento glandulare è già un pochino inoltrato e solo in rari punti le mitosi si trovano ancora in basso; perciò presto ha principio la spronificazione al colletto.

Per contro nel piloro il differenziamento glandulare compare assai tardi; quindi per un periodo lunghissimo di tempo la formazione dei nuovi tubuli resta localizzata in basso, perchè in basso resta localizzata la sede delle mitosi neutre.

Nel feto a termine (fig. 36) le biforcazioni in alto non sono che le vestigia delle antiche biforcazioni al basso, le quali, invase dal differenziamento muciparo, si sono poi più o meno sollevate; e dimostrano come la formazione dei tubuli sia indipendente dalla specificità degli elementi glandulari. Ciò serve a spiegarci anche la diversità tra la mucosa pilorica immediatamente vicina al cingolo e quella contigua alla regione del fondo: nella prima il differenziamento muciparo comincia più presto e si diffonde di più verso il basso che non nella seconda; il differenziamento glandulare comincia pure più presto e arriva prima al termine. Ne deriva che quando vicino al cingolo pilorico il differenziamento muciparo si è arrestato perchè non trova altri elementi neutri da invadere e per converso è cominciato ad aumentare il numero delle cellule glandulari (fig. 30 *A*), nel tratto di mucosa più lontano dal cingolo stesso (fig. 30 *B*) la mucificazione progredisce ancora, sicchè non solo nel feto a termine, ma anche nel neonato di pochi giorni troviamo quivi tubuli occupati dalle mucipare quasi per intero. Non mai però esclusivamente, perchè gli elementi neutri del fondo cieco continuano a moltiplicarsi e, mentre con ciò forniscono sempre nuovo materiale alla mucificazione, nel tempo stesso si allontanano dalla mucificazione medesima, conservando neutri alcuni pochi elementi che rappresentano in certo modo il seme delle glandule future. Quando tali elementi sono infine differenziati essi pure, anche qui si arresta definitivamente il progredire della mucificazione: e da allora in poi la loro moltiplicazione non produce più che cellule glandulari, unicamente. Le mitosi glandulari si spostano in alto dopo la nascita e solo dopo la nascita troviamo al colletto le spronificazioni.

Mentre dunque le varie parti della mucosa gastrica sembrano avere modi differenti di sviluppo, esse ubbidiscono tutte a una legge generale unica che si può formulare così:

« *Il passaggio dal primo processo (formazione dei tubuli semplici) al secondo (formazione dei tubuli composti) non*

è in rapporto col differenziamento glandulare, ma dipende direttamente dal differenziamento muciparo, il quale reca con sè la comparsa di un nuovo centro germinativo in alto ».

« *Invece il passaggio della formazione dei tubuli secondarii dal fondo cieco dei tubuli primitivi al colletto definitivo delle glandule è determinato soltanto dal differenziamento glandulare, col procedere del quale si sposta verso l'alto la sede della proliferazione, da cui partono i nuovi germogli cellulari* ».

Con ciò è dimostrato che esclusivamente la spronificazione al colletto (presa la parola nel suo significato più generale) dà luogo a *glandule composte*.

La spronificazione laterale è sempre al colletto e fornisce dunque sempre glandule composte.

La spronificazione al fondo cieco non produce se non *tubuli* secondarii. Questi, nella mucosa pilorica, sono ancora neutri e saranno occupati in gran parte da epitelio muciparo. Nella mucosa gastrica vera invece i tubuli sono glandulari; ma, in tale caso, le cellule del tratto inferiore dei tubuli sono già differenziate e perciò la spronificazione, per quanto al fondo cieco, è già al colletto (1).

---

(1) Il Vivante, che pure ha svolte le sue ricerche sulla riproduzione della mucosa pilorica con criterii razionali, presenta però della differenza tra fondo e piloro una spiegazione assai debole, perchè anch'egli ha trascurato lo studio importantissimo del differenziamento e dei suoi rapporti con la localizzazione delle figure cariocinetiche.

Mentre Griffini e Vassale avevano osservato che, nella mucosa del fondo, i tubuli secondarii si formano nelle pareti laterali del tubulo primitivo a diversa altezza dall'estremo inferiore, egli nella regione pilorica trovò invece che i nuovi tubuli dipartono dal fondo cieco del tubulo semplice. « Ciò dimostra — egli dice — che, analogamente a quanto fu osservato nello sviluppo embrionale, le glandule di questa regione mantengono per più lungo tempo la loro capacità proliferativa » (il che non è esatto, perchè le glandule del fondo si moltiplicano e si accrescono assai più rigogliosamente di quelle piloriche). « Infatti — continua il Vivante — una tale differenza di contegno non si può spiegare se non « coll'ammettere che nelle glandule peptiche le cellule non riescano a vincere, come quelle delle glandule piloriche, la resistenza del connettivo « già stipato che ne tappezza il fondo, ma svolgano la loro attività verso

Dopo aver studiato in che maniera si formino le glandule composte, ci resta a indagare in che maniera i gruppi di tubuli o di glandule derivanti da un tubulo o da una glandula sola si suddividano in parecchi gruppi distinti bene individualizzati, per interposizione tra l'uno e l'altro di connettivo sin sotto l'epitelio superficiale; gruppi distinti che sboccano in singole fossette, il cui numero è, nell'adulto, incomparabilmente superiore a quello che si osserva durante lo sviluppo e l'accrescimento. La suddivisione dei tubuli e l'aumento di numero delle fossette non fanno che un solo problema. Prima di occuparcene però, ci convien rischiarare diverse questioni, a taluna delle quali la soluzione di quel problema è vincolata.

§ 2. *Questioni varie sulla mucosa gastrica.* — **La specificità delle cellule.** — Che le cellule mucipare siano elementi indipendenti dalle altre cellule epiteliali, ben caratterizzati fin dal principio della loro vita, lo dimostra esaurientemente il fatto che le loro forme giovani hanno una costituzione specifica, giacchè, quando si moltiplicano per cariocinesi, contengono già un blocchetto di muco (fig. 12*d* e *d'*). Bizzozero da lungo tempo ha dato di ciò prove numerose e convincenti (1). Ma l'Oppel (2) censura Bizzozero per avere chiamato cellule mucipare così quelle dell'epitelio gastrico come quelle dell'epitelio intestinale; dal che deriva, egli dice, che « alcuni autori, disorientati da questa denominazione comune,

---

« il connettivo più lasso che fra le glandule è interposto ». Abbiam visto che la differenza si può spiegare in altro modo più logico, e non è necessaria una ipotesi così strana: è inverosimile che la stessa causa produca, in condizioni uguali, due effetti diversi. Inoltre con ciò il Vivante viene in certo modo ad ammettere che la sede delle mitosi dipenda dalla sede delle nuove formazioni, mentre è quella che determina questa.

(1) G. Bizzozero, « Sulle ghiandole tubulari del tubo gastro-enterico ». 7 note negli *Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. XXIV, 1888; vol. XXVII, 1892; vol. XXVIII, 1893; e negli *Arch. f. mikr. Anat.*, vol. 33, 40 e 42.

(2) A. Oppel, *Ergebnisse der Anat. u. Entwickelungsgeschichte*, pag. 121, Wiesbaden, 1897.

« trattino insieme senza netta distinzione cose diverse e persino riferiscano senz'altro i reperti ottenuti sopra una delle « due specie di cellule all'altra specie ».

Ora, la colpa è dei singoli autori che fanno confusione e non della denominazione comune che è giustissima, in quanto l'una e l'altra specie contengono certamente muco. Ma con ciò nessuno intende esprimere una entità istologica unica, allo stesso modo che nessuno dicendo cellule epiteliali intende significare elementi identici. Nel rilevare e nello stabilire le differenze morfologiche e chimiche che passano tra le mucipare dei vari tratti del canal digerente, io vado più innanzi dello stesso Oppel e distinguo non solo le mucipare gastriche da quelle intestinali, ma le mucipare del fondo da quelle piloriche. A stabilire tale distinzione, oltre alla differenza di struttura descritta nel 2° capitolo, oltre alla differenza di colorazione, della quale ho pure già parlato e che del resto era già stata rilevata da altri (non vale per essa la supposizione che il muco subisca una modificazione per effetto della secrezione glandulare, perchè le caliciformi intestinali che si trovano nello stesso ambiente si colorano tal quale come nell'intestino e quindi si tratta di una vera diversità chimica), concorre pure la differenza che ho osservata nell'epoca della loro comparsa: nel piloro compaiono prestissimo e tardi invece nel fondo.

E che per ciò? La specificità funzionale e anatomica è carattere generale comune alle mucipare cilindriche dello stomaco e a quelle caliciformi dell'intestino, anche ammettendo che queste ultime possano essere suddivise a loro volta in più specie diverse. A me par molto strano che la verità di questo principio così logico possa ancora essere messa in dubbio: eppure c'è chi sostiene tuttora che le cellule mucipare siano il prodotto di una trasformazione, di una degenerazione delle comuni cellule epiteliali.

Non mi occuperò qui che dello stomaco. Lo Stöhr (1), per

(1) Ph. Stöhr, « Manuel technique d'Histologie », deuxième édition française, Paris, 1898, fig. 15.

fare un esempio, nell'ultima edizione del suo trattato di Istologia dà, fra gli altri, un disegno che vorrebbe essere suggestivo ed in cui sono rappresentate tre cellule epiteliali della mucosa gastrica umana, simili nella loro forma e nella loro struttura: due di queste non contengono muco e secondo l'autore sono allo stato di riposo; la cellula di mezzo mostra invece un principio di metamorfosi mucosa. La spiegazione di ciò sta nel fatto che l'immagine riprodotta appartiene a cellule dissociate: esse provengono verosimilmente dal così detto « tratto intercalare », del quale parlerò tra poco, in cui è possibile vedere mucipare giovani intercalate a giovani cellule glandulari. Ora, io che ho ormai esaminato parecchie migliaia di sezioni di mucosa gastrica affermo con sicurezza che nelle cellule in sito non vien mai fatto d'incontrare figure che possano anche lontanamente far supporre simili andirivieni del tappo mucoso. — Parimenti lo Schmidt (1) asserisce di non aver trovato mai nella mucosa gastrica dell'uomo « cellule in mitosi con accumuli di muco o trasformazione mucosa del protoplasma, tali cioè da giustificare l'opinione che questi elementi sin dalla loro origine siano già differenziati specificamente ».

Il risultato negativo dello Schmidt era privo di valore di fronte ai reperti positivi ottenuti nella mucosa gastrica del cane da Bizzozero e in quella della rana da Sacerdotti (2): ed io stesso ho dimostrato altrove (3) che anche le cellule mucipare dello *stomaco umano* quando si moltiplicano per cariocinesi contengono già muco.

Questa è una prova decisiva che elimina già di per sè ogni

(1) A. Schmidt, l. c.

(2) C. Sacerdotti, *Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. XXXI, 1896.

(3) C. Ascoli, *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft* auf der vierzehnten Versammlung in Pavia. April 1900, pag. 149. — I miei preparati, che presentavano nettissima la colorazione specifica del muco, ed in cui si trovavano in gran numero le mitosi mucipare di evidenza incontestabile, furono sottoposti al controllo di tutti gli istologi convenuti a quel Congresso.

dubbio. Ma ce n'è un'altra anche più convincente, fornita dallo studio complessivo dello sviluppo graduale.

I fatti descritti nel 2° capitolo dimostrano che i centri germinativi delle mucipare erano specifici prima ancora che si localizzassero in fondo alle fossette, e dimostrano del pari che specifici sono pure i focolai glandulari sin dal primo momento della loro comparsa.

Il così detto « tratto intercalare ». — Tutti i trattati distinguono nell'epitelio gastrico del fondo 4 porzioni diverse per i caratteri delle loro cellule, che sarebbero, dall'alto in basso: la « fossetta » occupata da epitelio muciparo, il « tratto intercalare interno », il « tratto intercalare esterno » e il « tubulo » occupato da epitelio glandulare. Nei tratti intercalari (che il Rollett per il primo ha descritto), si troverebbero le forme di passaggio fra una specie di cellule e l'altra: tra mucipare e glandulari in quello interno, tra delomorfe e principali in quello esterno.

Lo Zimmermann (1) non trova giusta questa divisione e ne propone un'altra. Egli denomina e descrive le varie parti nel seguente modo: le « fossette » in cui le cellule sono mucipare; i « colli glandulari » le cui cellule sono una modificazione dell'epitelio delle fossette, sono cioè mucipare più basse e più larghe; i « tratti intercalari » in cui a cellule delomorfe si alternano cellule a nucleo appiattito che per il loro carattere e la loro colorazione lo Zimmermann considera vere cellule mucipare anch'esse; e finalmente, i « corpi glandulari » in cui le delomorfe sono sparse non più tra le cellule mucipare, ma tra le cellule principali. In sostanza, egli crede che il tratto intercalare esterno di Rollett non sia altro che la porzione superiore del corpo glandulare, ma ammette ad ogni modo l'esistenza di un tratto veramente intercalare tra mucipare e glandulari.

Ora, il tratto intercalare non esiste: non è che una parvenza dovuta alla obliquità dei tagli.

---

(1) K. W. Zimmermann, *Arch. f. mikr. Anat.*, vol. 52, pag. 624, 1898.

Il limite tra epitelio muciparo ed epitelio glandulare è netto e deciso: dove la sezione di una glandula riesce perfettamente perpendicolare (vedi nella fig. 12 la fossetta e il tubulo a sinistra di cui il rasoio ha rispettato la continuità) la colorazione specifica del muco cessa di netto e non ricompare in elementi isolati: e invece troviamo mucipare alternate a cellule glandulari soltanto là dove il taglio è caduto obliquamente (vedi nella stessa fig. 12 la fossetta a destra). Sfortunatamente nella mucosa gastrica le sezioni più o meno oblique sono la regola e le sezioni rigidamente perpendicolari l'eccezione; e soltanto ciò ha reso possibile l'insistenza degli autori su un tratto intercalare che nei preparati si vede ma che in realtà non esiste. La nomenclatura deve dunque essere molto semplificata. Nell'adulto non si può parlare che di epitelio muciparo nelle fossette, di epitelio glandulare nei tubuli (vedi fig. 23). Riguardo alle varie modificazioni di cui parla lo Zimmermann a proposito delle cellule mucipare, ci sono, è vero, ma hanno un significato eziologico inverso a quello che appare dalla sua descrizione; non le cellule della superficie libera, man mano si approfondano entro la fossetta, modificano i loro caratteri; sono al contrario le cellule poste nella parte più bassa delle fossette che man mano si innalzano si maturano, si ingrandiscono e si riempiono sempre più di muco. E modificazioni perfettamente equivalenti a queste subiscono in direzione opposta anche le cellule glandulari; infatti lo Zimmermann nei suoi disegni riproduce accanto a cellule mucipare assai più piccole di quelle della superficie libera, anche cellule principali e delomorfe altrettanto minori di quelle che occupano le pareti dei tubuli.

Ma codesti disegni suoi non sono riferibili all'adulto, perchè egli li ha tolti dallo stomaco di un giustiziato di 21 anni, precisamente come quello da cui io ho tolta la fig. 22, nella quale il tratto *d* rappresenta appunto la zona degli elementi giovani entro cui lo Zimmermann ha osservate le cellule a dimensione più piccola.

La zona degli elementi giovani. — È necessario che io spieghi in modo chiaro che cosa intenda con simile denominazione.

Nel feto a termine (fig. 12) il centro germinativo delle mucipare e quello delle cellule principali hanno già assunto reciproco contatto. Poche, come ho già detto, sono le mitosi al fondo cieco e appartengono alle cellule delomorfe che si localizzeranno pur esse ben presto al colletto, fondendo il loro focolaio di riproduzione con quello delle principali. Quando la fusione è avvenuta, cariocinesi in basso non se ne vedono assolutamente più e i diversi centri germinativi son tutti riuniti in un unico strato, di discreto spessore, nei pressi dei colletti glandulari. Ora, nel feto a termine io ho potuto fare la colorazione specifica del muco e seguire senza sforzo il limite inferiore dell'epitelio muciparo (fig. 20). Per le mucose di uomo dopo la nascita non ho potuto invece ottenere il materiale atto alla detta colorazione: persino nel caso dei due giustiziati la mucosa conservava intatta la forma dei suoi elementi ma non la loro costituzione chimica; é la colorazione specifica non ha dato buoni risultati.

In tali condizioni, per tutto il periodo dell'accrescimento solo le cellule mature sono chiaramente riconoscibili come mucipare o come glandulari. Per non parlare delle cellule principali che anche nell'adulto hanno, con la tecnica comune, un carattere di riconoscimento puramente negativo, dirò che il calice delle mucipare va sfumando verso il fondo delle fossette, e parimenti sfumano verso il colletto la forma ed il colore caratteristici delle cellule delomorfe. Ne risulta una zona di cui non si possono con precisione fissare i limiti (nelle fig. 21 e 22 tali limiti appariscono più ampii del vero perchè il tratto punteggiato cessa solo in corrispondenza dei punti in cui l'epitelio era con evidente certezza muciparo o glandulare), entro cui son compresi elementi assai simili nel loro aspetto.

Il Salvioli ha interpretata questa come una zona neutra, ed avendo trovato soltanto entro i suoi confini le figure cariocinetiche ha formulata l'ipotesi che « le mitosi che si tro-

« vano in quelle cellule non bene differenziate del colletto, « oltre al fornire nuovi elementi all'epitelio rivestente la su« perficie dello stomaco, diano anche cellule vere glandulari ». Singolare, stridente contraddizione è questa del Salvioli: al principio dello sviluppo gli elementi sono per lui ben differenziati in mucipari e glandulari: da dove dunque hanno potuto uscire più tardi queste cellule indifferenti? Il Salvioli ha compiuto le sue ricerche sul coniglio: ha potuto quindi studiare mucose freschissime, ma, non avendo fatta la colorazione specifica, non ha visto che alcune delle mitosi erano in cellule schiettamente mucipare; quanto alle glandulari, egli stesso dice di aver trovato in un coniglio di 8 mesi « delle mitosi nella porzione del tubo glandulare che sta su« bito al di sotto della fossetta o dove sono già le cellule « di rivestimento. Alcune gli è sembrato fossero in cellule « principali, altre in vere cellule di rivestimento ». E in un coniglio di 83 giorni ne ha trovate persino « al terzo medio del tubulo ». Ora, si capisce che nella porzione indiscutibilmente glandulare ne abbia trovate poche: non si può pretendere di trovare mitosi ad ogni piè sospinto: il periodo dell'accrescimento è assai lungo e l'accrescimento stesso per contro raggiunge solo certi limiti (1). Quello che importa è il punto in cui le mitosi si vedono: il rintracciarne qualcuna un po' in basso non può essere che un'eccezione, ma un'ec-

(1) Se pensiamo che a fare un tubulo glandulare completo nelle sue dimensioni definitive occorrono nell'uomo circa 25 anni (dico questa cifra perchè a 21 l'accrescimento non è compiuto, e avendo dovuto saltare direttamente a soggetti di 30 anni, per mancanza di quelli intermedii, credo lecito riferirmi, per analogia, all'età in cui l'accrescimento cessa in tutto l'organismo) comprendiamo la lentezza con cui si producono nella mucosa umana le mitosi glandulari. Pure, anche nel giustiziato di 21 anni si trovano, sebbene scarse, figure cariocinetiche nella zona degli elementi giovani. Una parte di esse appartiene senza dubbio alle mucipare; ma altre, in ispecie quelle che si osservano al di sotto dei punti in cui i tubuli si biforcano, sono glandulari. Se tra lo stomaco di 20 anni e lo stomaco di 30 non c'è differenza nella superficie totale della mucosa, c'è però differenza nella lunghezza dei tubuli glandulari (fig. 22 e 23), e il numero degli elementi deve necessariamente aumentare.

cezione molto dimostrativa perchè conferma che le cellule glandulari si riproducono da cellule glandulari.

Ma che gli elementi, per quanto abbiano nel periodo dell'accrescimento forme assai simili e non palesino colla tecnica ordinaria i loro caratteri tipici, siano tutti differenziati lo dimostra lo Zimmermann senza curarsi di proposito della questione: egli ha avuto la fortuna di studiare un pezzo di mucosa freschissimo e splendidamente conservato: ha ottenuto una colorazione multipla assai nitida, e riproducendo coscienziosamente quel che egli chiama tratto intercalare, prova in modo da escludere ogni dubbio che anche nel punto di contatto tra i due epitelii, tutte le piccole cellule sono o mucipare o principali o delomorfe. Nei suoi bellissimi disegni appar conservata in ogni specie la struttura caratteristica, e questa si rivela anche negli elementi giovani. Il che sta perfettamente in accordo con quanto io sostengo riguardo ai tre focolai diversi, ognuno dei quali non è capace di dare se non cellule della propria specie (1).

Le varie specie hanno origine comune perchè tutte derivano da un epitelio neutro: ma il differenziamento di ognuna comincia in punti diversi e in età diverse; prima della nascita gli elementi son tutti differenziati e le specie differenti non han più alcun rapporto genetico tra loro. Però, durante il periodo dell'accrescimento, i loro rispettivi rappresentanti più giovani si assomigliano l'un l'altro, qualora le intime differenze di struttura che pure esistono non possano esser messe in evidenza. Si guardi la fig. 12 e si giudichi se sarebbe possibile, senza colorazione specifica, stabilire il punto preciso in cui terminano le mucipare e cominciano le glan-

---

(1) A proposito dei disegni dello Zimmermann, mi piace dar risalto alla sua fig. 55 in cui è riprodotta una cellula con contenuto *mucoso* in cariocinesi. È questa una controprova non necessaria, spero, ma utile ad ogni modo per convincere della specificità degli elementi mucipari anche gli increduli più ostinati; controprova tanto più efficace in quanto lo Zimmermann non si occupa punto della questione e nel testo del suo lavoro non fa neppur cenno di tale reperto casuale.

dulari. Evidentemente regna anche qui la gran legge biologica della distribuzione del lavoro: le cellule che hanno integrata la funzione secretoria han perduta la funzione riproduttiva: e viceversa quelle che sono immediatamente sopra o immediatamente sotto al colletto, cioè le più giovani, le ultime arrivate, continuando ad esercitare la funzione di riproduzione non hanno integrata quella di secrezione. Questa è anche la ragione intima per cui i centri germinativi, una volta giunti a toccarsi, han sede fissa. Io non ho mai visto negli ultimi stadii dello sviluppo nè nel periodo dell'accrescimento una sola mitosi alla sommità delle creste: la posizione più elevata in cui ne ho raramente rinvenute è, più o meno, quella occupata dalla cellula *d'* della fig. 12. Le cellule mucipare man mano che si spostano verso la superficie libera, si riempiono sempre più abbondantemente di muco: maturandosi, perfezionano vieppiù la facoltà di secernere e perdono, in compenso, la facoltà di scindersi. Gli elementi che restano in basso sono mucosi, è vero, ma della sostanza specifica contengono solo un piccolo blocchetto e non lo aumentano perchè continuano ad esercitare la funzione di moltiplicazione.

La stessa cosa avviene per le cellule glandulari. Nel 2° capitolo ho detto che, nel feto a termine, le mitosi che si trovano nella metà inferiore dei tubuli glandulari appartengono a cellule delomorfe, perchè è certo che alcune di esse son deloforme: ce ne sono però di quelle riguardo alle quali rimane un dubbio; ma anche se si provasse che sono principali ciò non invaliderebbe menomamente le mie conclusioni, perchè nel feto a termine le cellule glandulari son già capaci di secrezione ma non hanno ancora cominciato a funzionare; quindi nessuna meraviglia che, non essendo ancora perfetta la distribuzione del lavoro, qualche elemento abbia serbata la capacità di scindersi.

Quel che è certo è che dopo la nascita mitosi in basso non se ne trovano più, e che le principali e le delomorfe proliferanti son tutte al colletto.

Ad accrescimento compiuto cessa la moltiplicazione delle

cellule glandulari; e il centro germinativo delle mucipare, la cui azione dura tutta la vita, diminuisce però la sua attività, che si limita a compensare le perdite traumatiche prodottesi alla superficie libera. In conseguenza, nella mucosa dell'adulto (fig. 23) il limite appar netto anche senza la colorazione specifica: le mucipare non si confondono più con le glandulari sottostanti perchè esse, pur serbandosi capaci di proliferare, sono meno giovani che durante l'accrescimento, e d'altra parte le delomorfe che si trovano nella porzione più alta del colletto, maturandosi, hanno acquistato i caratteri tipici che le contrassegnano nitidamente.

Ma se nell'adulto è cessato l'accrescimento normale, non è cessata la possibilità di una rigenerazione; anche le nuove mitosi hanno sede costante al colletto e si riesce talvolta a sorprenderne qualcuna tra le cellule certamente glandulari (fig. 14), così come in condizioni normali nell'adulto accade non difficilmente di trovare mitosi tra le cellule certamente mucipare.

Le cellule di Nussbaum. — Ora sorge la domanda: perchè il focolaio muciparo e quello glandulare, così vicini l'uno all'altro, non si confondono, ma restano nettamente separati? La ragione è tutta meccanica: il centro germinativo delle mucipare è, come abbiam visto, assai più vivace che non quello delle glandulari. La proliferazione delle glandulari ne è quindi sopraffatta e non può riescire a farsi strada al di sopra; poi si rallenta, tanto è vero che gradatamente diminuisce l'altezza delle fossette in proporzione a quella dei tubuli, ma si mantiene ad ogni modo sempre superiore a quella glandulare. Se, conservando immutate le relative attività di proliferazione, potessimo invertire la posizione dei due epitelii (muciparo e glandulare), vedremmo l'epitelio muciparo dal basso spingere i suoi elementi tra mezzo a quelli glandulari, o con prolungamenti continuati oppure con cellule isolate (così come fanno le delomorfe giovanissime capaci di moltiplicarsi, rispetto alle cellule principali delle pareti che non si moltiplicano più e rispetto a quelle del colletto che

si trovano in condizioni all'incirca simili alle loro): viceversa nella loro reale posizione rispettiva i due epitelii debbono restar separati; l'epitelio muciparo non può approfondare i suoi elementi nell'epitelio glandulare perchè si trova di fronte alla resistenza passiva di un corpo pieno; l'epitelio glandulare a sua volta non può invadere quello muciparo perchè la sua energia proliferativa è molto minore. Ma il fatto è essenzialmente meccanico e per nulla dovuto alla qualità delle cellule: lo provano le cellule di Nussbaum, le quali sono per l'appunto delomorfe che, per eccezione non rarissima, sono state trascinate in alto dalla corrente mucipara. Ora, il reperto abbastanza frequente di queste delomorfe tra mezzo alle mucipare basta a dimostrare da solo l'inesistenza della zona neutra, perchè esse non possono non derivare dall'estremo superiore dell'epitelio glandulare. Il limite tra epitelio muciparo ed epitelio glandulare è dato da una linea netta sì, ma non retta: non è costituito da un piano in tutti i punti parallelo al piano della superficie libera, sibbene da una linea a zig-zag, determinata dalla non contemporaneità delle mitosi mucipare e glandulari nello stesso punto. Questi dislivelli se normalmente serbano intatta la continuità rispettiva dei due epitelii, pur rendendone irregolare la linea di contatto, possono però in qualche caso interromperla e allora una cellula glandulare può essere trasportata dalla corrente delle mucipare. Si noti che tale cellula glandulare è sempre una delomorfa, appunto perchè le ultime delomorfe sono collocate sopra le ultime principali; e se tutti gli elementi di quella zona non fossero già decisamente specifici, essa dovrebbe diventare mucipara. Non si può pensare davvero che sia *diventata* delomorfa in mezzo alle mucipare.

La riproduzione della mucosa gastrica. — Griffini e Vassale hanno dimostrato sperimentalmente che in seguito a perdita di sostanza ha luogo una rinnovazione completa del tratto di mucosa gastrica asportato, la quale ha il suo punto di partenza nell'epitelio situato ai margini della ferita.

L'Ebner (1) crede di poter concludere da ciò che « nelle « glandule gastriche compiute esistono elementi cellulari da « cui possono provenire, mediante differenziamento, tutte le « cellule glandulari specifiche, comprese quelle dell'epitelio « superficiale ». In altri termini, egli vede nella riproduzione la prova dell'esistenza di una zona neutra. Ma io debbo, a questo argomento molto logico, contrapporne un altro. La riproduzione descritta da Griffini e Vassale e da Vivante è stata ottenuta nei cani adulti: ha avuto luogo dunque in una età in cui la zona neutra, data e non concessa la sua esistenza nel periodo dell'accrescimento, è certamente scomparsa. D'altra parte l'epitelio semplice originato dai margini della ferita è senza dubbio neutro (2). Bisogna quindi ammettere necessariamente che in simili condizioni patologiche si abbia una produzione abnorme di cellule dalla zona degli elementi più giovani, e che tali cellule subiscano una perdita dei caratteri differenziali già assunti; vale a dire un ritorno allo stato embrionale. Negli stessi disegni di Griffini e Vassale e di Vivante, i quali, pur non avendo fatta la colorazione specifica, han però studiato pezzi freschissimi, si può di questo ritorno seguire la rapida gradazione via via che gli elementi si allontanano dai margini della ferita. Del resto, il reperto di mitosi glandulari nello stomaco di 40 anni (fig. 14), dimostra già un principio di ritorno, perchè normalmente nell'adulto non si trovano mitosi glandulari: nè ciò può recarci sorpresa perchè le glandule gastriche appartengono al grande gruppo dei *tessuti ad elementi stabili*, ed è tra le nozioni fondamentali della patologia che tali tessuti, se hanno caratteri di stabilità nello stato normale, non perdono l'attitudine a rigenerarsi in condizioni morbose.

La conclusione di Griffini e Vassale a proposito della origine del nuovo epitelio è molto discutibile. La trascrivo

(1) V. v. Ebner, « Koelliker's Gewebelehre », 6ª ed., v. 3º, 1899, pag. 166.

(2) Ho già dimostrato ciò nel 1º capitolo; qui rammenterò soltanto la prova principale: Griffini-Vassale e Vivante han veduto, negli abbozzi glandulari primitivi, tutte le cariocinesi localizzate al fondo cieco.

testualmente: « Le ghiandole riprodotte originano dal nuovo « epitelio di rivestimento che tappezza a principio la soluzione « di continuo; epitelio che alla sua volta deriva dall'epitelio « ghiandolare delle ghiandole dei bordi, state intaccate più o « meno dallo strumento tagliente. È quindi in modo evidente « dimostrata la possibilità della produzione in totalità di un « epitelio di rivestimento da un epitelio prettamente ghiando- « lare ». Mi si permetta di dire che questa dimostrazione non è così evidente come agli autori è sembrata. Non meno evidente sarebbe allora la conclusione inversa, e cioè che il nuovo epitelio glandulare deriva da un epitelio prettamente muciparo. L'epitelio muciparo è infatti un *tessuto ad elementi labili*, i quali seguitano a moltiplicarsi per tutta la vita dell'individuo, anche dopo che l'accrescimento è compiuto, e dànno luogo ad un continuo rinnovamento. Ora l'attività rigenerativa dei tessuti ad elementi labili è in generale molto superiore a quella dei tessuti ad elementi stabili; e, nel caso speciale, abbiam già visto che l'energia proliferativa è nell'epitelio muciparo sempre maggiore che nell'epitelio glandulare. È dunque molto probabile che il concorso portato alla produzione del nuovo epitelio dalla moltiplicazione delle mucipare sia più efficiente ed efficace di quello portato dalla moltiplicazione delle glandulari; ma come non c'è ragione di escludere la partecipazione di queste, tanto meno si può non tener conto della presenza di quelle e affermare che l'epitelio nuovo deriva da un epitelio *prettamente glandulare*.

Di veramente dimostrato c'è questo soltanto: che il nuovo epitelio semplice e neutro origina dalla proliferazione di quelle parti dell'antico epitelio gastrico che più da vicino limitano la soluzione di continuo, e precisamente dalla zona degli elementi giovani di quelle fossette e di quei tubuli che furono intaccati dal taglio. La zona degli elementi giovani che occupa lo spazio immediatamente superiore ed immediatamente inferiore al colletto, comprende cellule mucipare e cellule glandulari nettamente differenziate; ma il prodotto della loro proliferazione subisce una perdita dei caratteri specifici acquistati

col differenziamento. E la riproduzione della mucosa gastrica dall'epitelio tornato nuovamente neutro ripete nelle sue linee fondamentali lo sviluppo embrionale.

Ma anche su ciò è necessario spiegarci con precisione. Griffini e Vassale asseriscono che « il processo di riproduzione « trova un perfettissimo riscontro nel processo dello sviluppo « embrionale »; ma viceversa essi medesimi son trattenuti dal combattere certe conclusioni del Toldt in patente disaccordo con le loro dalla considerazione « che nell'embrione il processo « per qualche minuto particolare potrebbe realmente essere più « o meno differente ». Gli autori dunque affermano una cosa che non dimostrano in alcun modo; si può dire anzi che dimostrano la cosa contraria, perchè il processo della rigenerazione, come è descritto da loro, non concorda punto, se ben lo si consideri, col processo dello sviluppo normale quale era stato descritto dal Toldt, nel suo classico lavoro. — Io osservo a questo proposito che le condizioni in cui i due processi si compiono sono molto diverse. Dapprima le condizioni meccaniche: nella rigenerazione manca l'epitelio stratificato e la fase primissima dello sviluppo embrionale è saltata: di più il connettivo non si allarga, quindi, dopo che si son formati i primi abbozzi, non se ne formano, come nell'embrione, altri successivi per invaginazione dell'epitelio superficiale; invece di allargarsi, il connettivo si innalza, il che favorisce l'allungamento dei singoli abbozzi già formati. Inoltre, e questo è importantissimo, sono necessariamente diverse le condizioni del metabolismo, poichè al margine della nuova zona di epitelio neutro, gli elementi son tutti ben differenziati, e ciò determina un ambiente la cui influenza non può tardare ad agire sulle cellule indifferenti. In conseguenza di questo solo fatto, la differenza tra fondo e piloro deve essere molto minore nella rigenerazione, perchè entrambe le regioni vengono a trovarsi in condizioni assai più simili tra loro che non durante lo sviluppo embrionale, postochè in entrambe i varii differenziamenti si stabiliscono con rapidità infinitamente maggiore. Però la riproduzione è sempre un riassunto sommario dello sviluppo

normale; e se le ricerche che ad essa si riferiscono hanno principalmente importanza per la patologia e non possono porci in grado, da sole, di trarre conclusioni sullo sviluppo nell'embrione, possono giovare immensamente ad illustrare ciò che i due processi hanno di comune: ad esempio il rapporto tra i fatti chimici ed i fatti meccanici, che è sostanzialmente, nella rigenerazione, identico a quello che si osserva nello sviluppo normale, ed anzi, per il più rapido succedersi dei fenomeni, costituisce di quello una sintesi lucidamente schematica.

La teoria di Bizzozero. — Per riassumere le considerazioni svolte a proposito delle varie questioni precedenti, le quali si intrecciano l'una con l'altra, dirò che la teoria di Bizzozero sulle fossette gastriche, oltre all'avere una solida base nella osservazione obbiettiva dei fatti, vale a dire nella presenza indiscutibile di mitosi mucipare nella parte più profonda delle fossette, ha il suo più valido appoggio nei risultati fondamentali delle mie ricerche, dai quali balza la prova che la localizzazione del centro germinativo muciparo in fondo alle fossette è la conseguenza logica e necessaria del modo di sviluppo dell'epitelio muciparo. Le mie ricerche permettono inoltre di chiarire e completare la teoria di Bizzozero, respingendo il dubbio che uno stesso centro di proliferazione crei i nuovi elementi mucipari e, insieme, i nuovi elementi glandulari (1).

---

(1) Il Bizzozero non combatte l'ipotesi del Salvioli, e pare anzi piuttosto disposto ad accettarla. La cosa potrebbe sembrare strana, dato il contrasto tra tale ipotesi e la convinzione con tanto calore sostenuta in proposito alla specificità degli elementi mucipari in scissione. Il contrasto è però più apparente che reale, giacchè egli stesso (l. c., nota 4ª) dichiara che per accogliere il concetto del Salvioli « occorrerebbe trovare qualche carattere specifico del protoplasma che fosse comune tanto alle cellule in mitosi quanto a quegli elementi specifici nei quali si suppone ch'esse siano per trasformarsi, in modo che non si potesse dubitare dei loro rapporti di parentela ». — In sostanza dunque il Bizzozero, più che essere propenso ad ammettere un epitelio neutro, dubitava che tra le mitosi del colletto, oltre a quelle che egli aveva dimostrate mucipare, ce ne fossero anche di glandulari. E, inteso in questo senso, il dubbio era, come emerge dalle ricerche mie, perfettamente giusto.

I due diversi focolai parton da punti opposti, e avanzandosi gradatamente coll'avanzare della specificazione, finiscono per toccarsi in modo che, senza le colorazioni caratteristiche, sembrano un focolaio solo. Il focolaio glandulare è immediatamente prossimo all'altro: è nel colletto, al limite dell'epitelio muciparo, e non si deve con l'altro confondere. Tale focolaio, semplice nella regione pilorica, è duplice nella regione del fondo, ove gli elementi glandulari son distinti in due specie diverse.

Il limite tra regione pilorica e regione del fondo. — V'ha chi sostiene che nelle glandule piloriche più vicine al fondo si trovino cellule delomorfe. Un' osservazione gioverà a chiarir questo dubbio. La specificazione della mucosa pilorica ha principio, come abbiamo visto, al cingolo e di lì si avanza verso il fondo; quella della mucosa gastrica vera si inizia nella parte più centrale del ventricolo e si diffonde perifericamente. Il limite tra le due mucose diverse è segnato dall'incontro delle due rispettive specificazioni; ma l'incontro non avviene contemporaneamente in alto ed in basso. Le mucipare piloriche cominciano presto a diffondersi; le glandulari piloriche invece ritardano; quindi il differenziamento glandulare del fondo pervade una parte dell'epitelio rimasto neutro sotto le mucipare piloriche, e perciò in un certo tratto di mucosa, tra quella gastrica vera e quella schiettamente pilorica, sono piloriche le mucipare, ma le glandule sono peptiche. Per lo sviluppo delle fossette, per i caratteri delle mucipare, per l'accrescimento meno ampio del tratto glandulare la fisonomia di tutto questo epitelio è simile a quella dell'epitelio pilorico, ma qui le cellule glandulari non delomorfe che sembrano piloriche sono invece principali. E non è certo questo reperto che può scuotere la teoria della specificità, la quale separa nettamente le glandulari piloriche dalle principali e dalle delomorfe: ognuna ha una struttura ben diversa dalle altre. E si devono aggiungere a questi anche gli elementi del cardias, che pur essi sono distinti specificamente.

La forma e la posizione delle delomorfe. — Il Toldt si

pone la seguente domanda: come avviene che le cellule delomorfe le quali compiono i loro stadii di sviluppo entro lo stesso piano delle cellule principali (il Toldt, credeva che le delomorfe originassero dalle *preglandulari*, cioè direttamente dalle cellule neutre, e più tardi dalle cellule principali), come avviene che alla fine cambiano di posizione, e le troviamo collocate alla perimetria dei tubuli? Egli risponde così: « Sono « convinto che la ragione di ciò è da cercarsi unicamente nella « modificazione della forma che caratterizza il termine nello « sviluppo delle cellule delomorfe. Il passaggio nella loro forma « definitiva sarebbe la causa del loro spostamento, ritirandosi « esse, corrispondentemente al progressivo appiattimento, dal « piano delle cellule principali ». Qui resterebbe ad ogni modo un punto oscuro: e la forma da che cosa sarebbe determinata?

Io credo che sia più razionale una ipotesi contraria a quella espressa dal Toldt; non la forma determina lo spostamento, ma lo spostamento la forma. Vediamo:

Nel feto a termine (fig. 12) non si ha accenno di protuberanza: le delomorfe diventano cellule *parietali* o *di rivestimento* soltanto dopo che hanno cominciato a funzionare. E possiamo convincerci che il fatto è unicamente dalla funzione determinato, sol che pensiamo alle modificazioni che le cellule glandulari del fondo subiscono mentre dura la loro attività funzionale. Le cellule principali, mentre ingrandiscono nel primo stadio della digestione, nel secondo stadio per contro gradatamente impiccoliscono, liberandosi così lentamente del materiale di secrezione accumulato nel primo stadio, e quasi contraendosi per versare entro il lume della glandula il liquido prodotto. Le delomorfe invece si comportano nel 2° stadio della digestione in diversa maniera: l'ingrossamento di volume determinatosi nel 1° stadio persiste od aumenta, e per tutta la durata della digestione gastrica che è molto lunga, tali elementi non cessano di attirare dal sangue quei materiali che nel momento stesso trasformano in materiale di secrezione (1).

(1) Questa circostanza concorre a far ritener giusta l'ipotesi di Heidenhain, che la pepsina origini dai granuli delle cellule principali, e

È questo doppio e inverso movimento che determina necessariamente la proiezione delle delomorfe all'infuori della parete tubulare. Possiamo dunque considerare come indice del loro grado di funzionalità la loro maggiore o minore sporgenza, la quale, per adattamento in forma lenticolare della porzione prominente, diventa un carattere stabile. Possiamo osservare che le delomorfe, man mano si avvicinano al colletto, sporgono sempre meno: le ultime poi, quelle immediatamente al di sotto delle cellule mucipare, non sporgono affatto, anche se ad esse sono intercalate cellule principali. Il che vuol dire che esse esercitano la funzione secretoria in grado assai minore delle altre, e ciò si accorda con quanto abbiamo già detto in generale.

Stabilito questo, si può anche capire perchè le delomorfe siano nell'adulto così scarsamente rappresentate al fondo cieco, vale a dire proprio lì donde hanno avuta la prima origine, e siano invece abbondanti al colletto. — Anche di ciò la causa è meccanica. Il numero delle glandule nel feto a termine è straordinariamente inferiore al numero delle glandule nella mucosa dell'adulto, quindi solo in una minima parte di queste l'ultima porzione, cioè il fondo cieco, è costituita dalla intera glandula del neonato che si è allungata nella sua parte superiore. E in certo numero di glandule troviamo di fatto delomorfe anche all'estremo inferiore del tubulo, precisamente come nel feto a termine. Ma in tutte le altre, e sono la gran maggioranza, il fondo cieco ne è sprovvisto; in queste però l'accrescimento si è trovato in condizioni meccaniche assai diverse, perchè questi sono tubuli nati al colletto e sospinti realmente in basso dalle rinnovantisi scissioni del colletto

l'acido cloridrico sia fornito dalle cellule delomorfe. È verosimile infatti che le cellule le quali elaborano un acido inorganico così potente non funzionino da serbatoio, accumulandone una grande quantità, ma se ne liberino prontamente man mano che l'han prodotto. E la supposizione è avvalorata dalle particolarità di struttura che il metodo Golgi pone in evidenza, vale a dire dalla presenza di un apparato endo-cellulare di canalicoli minutissimi, la cui finezza appunto fa pensare a un secreto liquido.

stesso. Tali tubuli han tutti avuto origine, quale prima e quale dopo, mentre lo stomaco era capace di funzionare; e quindi la distribuzione del lavoro doveva avvenire più rapidamente. Perciò le delomorfe, gradatamente allontanandosi dal colletto, venivano assumendo la loro forma parietale, rimpicciolendo via via la loro base d'impianto entro la parete del tubulo. Ora lo spostarsi della glandula verso il basso non avviene in modo rigidamente uniforme, ma disuguale nei vari punti: è un modellamento lento che sta in rapporto, oltre che a condizioni fisiche esterne al tubulo, anche alla comparsa non contemporanea delle varie mitosi nelle varie posizioni del colletto; le mitosi prodottesi in un punto non possono avere azione meccanica sulle cellule sottostanti a un punto opposto. Le cellule principali debbono dunque trovarsi in condizione di strisciare attorno al peduncolo assai piccolo delle delomorfe collocate tra gli interstizii, non determinando in esso la medesima velocità di movimento da cui sono animate. E quanto più le glandule hanno origine recente, tanto più grande dev'essere lo spazio inferiore sprovvisto di delomorfe.

§ 3. *Formazione delle nuove fossette.* — Il Toldt, il quale, a tutt'oggi, è ancora il solo che si sia occupato della genesi delle nuove fossette (nei lavori ulteriori, compresi quelli sulla riproduzione, non se ne fa parola), la ricostruisce in questo modo: ogni fossetta grande contiene parecchie fossette interne più piccole, in ognuna delle quali sboccano uno o due tubuli glandulari; le creste cellulari che separano tra loro gli sbocchi poco a poco si sollevano verso la superficie libera; ognuna di tali creste forma un setto che crescendo divide completamente in due la grande fossetta.

Qui è da osservare in primo luogo che il Toldt, ponendosi da sè in contraddizione con quanto ha sostenuto in tutto il suo lavoro, dubita che il connettivo possa avere in questo caso una parte attiva e sia esso a determinare « insenature « crestiformi dalle parti opposte delle pareti laterali della fos- « setta, insenature che dapprima si incontrano nel fondo della

« fossetta unendosi tra loro e formando così un setto quasi « semilunare incompleto, da cui poi si sviluppa il setto defi« nitivo che raggiunge la superficie della mucosa ». No: anche qui la elevazione del connettivo è del tutto passiva e prodotta semplicemente dall'innalzarsi dell'epitelio che lo trascina; e l'origine dei setti ha luogo proprio in fondo alle fossette, in quei tratti di epitelio muciparo che congiungono i vari sbocchi e sono disposti in senso più o meno orizzontale.

Noi abbiamo già visto che quivi precisamente ha sede il centro germinativo delle mucipare, e non è altro se non l'aumento di numero di tali cellule quello che determina la nuova cresta; la cresta deve sollevarsi necessariamente verso la superficie perchè da questo lato è l'unico spazio disponibile, spazio che si fa sempre maggiore per l'allargamento incessante delle fossette esistenti. Ora, l'epitelio è ad un solo strato, e non abbandona il connettivo; quando la plica ha raggiunto il livello della superficie, anche il connettivo frapposto alle due pareti della plica sarà stato trascinato in alto.

Via via che l'allargamento dello strato superficiale cresce, le pareti opposte si allontanano necessariamente sempre di più, e lo spessore del connettivo interposto cresce in corrispondenza.

Ma tutto ciò non risolve affatto il problema, perchè il vero punto di partenza del problema stesso non è quello posto dal Toldt. Se per fossetta intendiamo quel tratto di infundibolo che è tutto ricoperto da epitelio muciparo, è molto facile capire come una fossetta grande che ne comprende, ad esempio, 4 più piccole dia luogo a 4 fossette indipendenti, comunicanti direttamente colla superficie libera. Ognuna delle 4 si individualizza per conto suo perchè i suoi margini si sollevano. Ma questa è soltanto la seconda parte e la più facile del quesito. Il punto essenziale della questione è stato, peggio che negletto, saltato a piè pari. E consiste nel determinare in che modo entro una fossetta primaria, *compaiano* le piccole fossette secondarie: in altri termini, in che modo tra i vari sbocchi glandulari si collochi l'epitelio muciparo. Il

Toldt si limita a riferire che a un certo punto le fossette son suddivise e a disegnare come mucipari gli elementi superiori dei tubuli. Noi sappiamo ora che i tubuli nuovi partono da epitelio glandulare, abbiamo idee precise sulla specificità dei vari elementi, sul limite netto che separa l'epitelio glandulare da quello muciparo; di più della mucosa gastrica ci siam fatta una concezione plastica e non possiamo assolutamente accettare la ipotesi emessa un po' leggermente dal Salvioli, che nel cordone di epitelio glandulare partito dal fondo cieco del tubulo e giunto all'altezza della superficie libera gli elementi *glandulari* diventino *muciparі*.

Ora sta in fatto che la formazione delle nuove fossette è una conseguenza diretta dell'aumento di numero dei tubuli e che questi sono tutti veramente *glandulari*. Evidentemente dunque è glandulare anche l'epitelio da cui i tubuli nuovi derivano ed è perciò pure glandulare quel tratto che unisce tra loro due tubuli distinti. Nella mia fig. 20 ciò appare distintamente, perchè ho scelto, per trarne il disegno, un punto molto dimostrativo. Ma avverto subito che immagini simili sono rarissime, perchè, come vedremo tra poco, lo sbocco dei tubuli più giovani è presto occupato da epitelio muciparo. Il Toldt ed il Salvioli hanno disegnato il tratto di cui parliamo così come si presenta effettivamente in certe sezioni (vedi ad es. le mie fig. 31 *B* e 36), cioè rendendo immagine di uno sperone isolato, non comunicante in modo diretto con le pareti del tubulo più grande che lo contiene. Se così fosse la difficoltà di comprendere come il punto estremo di questa sporgenza venga occupato da epitelio muciparo sarebbe veramente irreducibile. Ma ciò che pare una punta fa parte in realtà di un tratto più o meno lungo, più o meno sottile che costituisce una linea quasi orizzontale, i cui estremi si congiungono a quei due opposti lati del tubulo che son rimasti esclusi dalla sezione. E si hanno molte prove del contatto diretto nelle sezioni oblique (vedi, ad es., la fig. 12 sopra la cellula *d'*). Posta chiaramente la cosa su queste basi, la soluzione del quesito è possibile e non c'è bisogno di ricorrere, per

spiegare la formazione delle nuove fossette, ad una zona di epitelio neutro che, come abbiam veduto, non esiste, e tanto meno alla trasformazione di alcune cellule glandulari in cellule mucipare. La soluzione ce la fornisce l'attività di proliferazione del centro germinativo muciparo che, come ho detto e ripetuto, è assai superiore a quella del centro glandulare.

Parlando delle due correnti di spostamento degli elementi, determinate dai centri germinativi opposti, la cui direzione (centrifuga) è in senso contrario alla direzione delle correnti di differenziamento (centripeta), ho avvertito che la distinzione era fatta al solo scopo di render schematicamente l'idea, ma che in realtà essa non è in tutti i casi rigorosa. E riguardo all'accrescimento dei tubuli glandulari ho posto in luce che l'accrescimento di quelli già esistenti avviene verso l'alto, e verso il basso avviene solo l'accrescimento dei tubuli nuovi. Non possiamo considerare la zona degli elementi giovani, entro cui è il limite tra epitelio muciparo ed epitelio glandulare, come una cosa fissa e stabile in un determinato punto, non suscettibile di spostarsi in alto ed in basso. Essa infatti si sposta gradatamente in alto per l'accrescimento dei tubuli esistenti, ma si sposta anche in basso per l'accrescimento dei tubuli più recenti. Il primo movimento è quello predominante, naturalmente; negli ultimi periodi dell'accrescimento troviamo tale zona molto più lontana dallo strato inferiore della mucosa. Ma se il focolaio glandulare concorre in tal modo colla sua azione meccanica all'azione del focolaio muciparo, anche il focolaio muciparo concorre con l'azione propria a quella del focolaio glandulare; ed il secondo movimento esiste pur esso, per quanto lieve e saltuario, e per quanto non ne rimanga traccia a cagione del sopravvento del primo.

Si guardi la fig. 20 e si vedrà quale dislivello, da un punto all'altro della mucosa, è nella estremità inferiore dell'epitelio muciparo. Questo arriva più in basso precisamente in corrispondenza di quei punti in cui dall'epitelio glandulare parte un tubulo nuovo. E si capisce: il tubulo è spinto in basso

perchè al colletto si accumulano nuovi elementi; ora il focolaio glandulare rimarrebbe al punto preciso in cui si trova se non avesse sopra di sè un altro focolaio la cui attività è superiore alla sua. Se le condizioni della pressione permettono agli elementi glandulari di scivolare in basso, non c'è proprio ragione che non scivoli in basso anche una parte dei nuovi elementi prodotti dalla scissione delle mucipare. Questi elementi infatti non hanno l'obbligo di andare in su, possono anche andare in giù: vanno cioè dove le condizioni della pressione permettono loro d'andare.

Allo stesso modo che la moltiplicazione delle glandulari sposta verso il basso gli elementi già prodotti, la moltiplicazione delle mucipare sposta verso il basso tutte le cellule glandulari. Con ciò non mutano i rapporti reciproci dei due diversi centri germinativi, che serbano il mutuo contatto. Quando il focolaio muciparo ha invaso in questo modo lo sbocco di un tubulo nuovo, viene ad occupare anche il tratto lineare di congiunzione col tubulo generatore; e così si trova nelle condizioni più opportune per dar luogo alle nuove creste che sollevandosi delimiteranno le fossette nuove.

Nella fig. 12 vediamo una di tali creste in sezione trasversa; un'altra simile si può osservare nella fig. 20: quand'esse avranno raggiunto il livello della superficie libera, in entrambi i casi si avranno due fossette e due gruppi glandulari affatto distinti.

Nel tubulo *b* della fig. 20 il limite dell'epitelio muciparo è più basso che nel gruppo glandulare vicino, ma esso non tarderà a sollevarsi di nuovo perchè ormai il nuovo tubulo ha raggiunto lo strato inferiore della mucosa: per l'innanzi il suo accrescimento avverrà tutto verso l'alto, e verso l'alto saranno spostati pure i centri germinativi.

Riassumendo, i tubuli nuovi si formano da epitelio glandulare, ma i loro sbocchi finiscono per essere occupati da epitelio muciparo, a cagione dello scivolamento verso il basso, sulla superficie connettiva, della zona degli elementi giovani.

Abbiam veduto così come si suddividano in gruppi distinti

le glandule composte, ma non abbiamo esaminato ancora in che modo vengan separati l'uno dall'altro i tubuli secondarii ancora neutri che partono dal fondo cieco dei tubuli semplici. E questo è il caso della mucosa pilorica, sino all'età della nascita. Ma qui la cosa è anche più facile a capirsi. L'epitelio neutro da cui sono sospiuti i nuovi germogli diviene muciparo per l'invasione del differenziamento dall'alto in basso: quando è differenziato il punto in cui si è prodotta la biforcazione, esistono le condizioni necessarie al sollevamento della cresta. Nella fig. 31 *B* e nella parte inferiore della fig. 36 possiam vedere come il differenziamento muciparo pervenga sino a quel punto; nella stessa fig. 36, entro la grande fossetta a sinistra, troviamo l'esempio di una cresta men giovane in via di accrescimento, già prossima a individualizzare due gruppi di tubuli di origine comune.

Abbiamo ormai considerato in tutte le sue varie fasi lo sviluppo delle fossette. E riferendomi anche alla formazione delle fossette primitive esaminata nel 1° capitolo, dallo studio complessivo posso trarre la seguente conclusione:

« *La formazione delle fossette è sempre secondaria alla formazione dei tubuli, di cui rappresenta una conseguenza diretta* ».

Infatti, riguardo alle fossette primitive, abbiam visto a suo tempo che durante il processo di invaginazione dell'epitelio superficiale, il fatto sostanziale non è il sollevamento ma l'infossamento: di fronte all'affondarsi degli abbozzi si produce pure un innalzamento secondario dei margini. Come le fossette semplici non sono che la figura negativa dei tubuli semplici, le fossette che potremmo chiamare composte non sono che la figura negativa dei tubuli composti; e il sollevamento delle pliche epiteliali è secondario sempre. Credo aver dimostrato così che la formazione delle fossette, tuttochè l'accrescimento di esse sia dovuto a un movimento dell'epitelio in direzione contraria a quello generale di invaginazione, non può riguardarsi come una estroflessione nel vero senso della parola, perchè il movimento in discorso non si determina

spontaneo e non ha luogo se non dopo che si sono formati gli abbozzi primitivi od i tubuli secondarii, e perciò non costituisce una eccezione alla regola.

PROVE DESUNTE DALLA LETTERATURA.

Due parole ancora sui reperti degli autori precedenti. Io non ho fatto cenno che dei lavori principali e, inoltre, ho dovuto limitarmi a discutere di ognuno soltanto le parti capitali. Per non accrescere oltre misura la mole, già assai ponderosa, di questa monografia, ho rinunciato a una critica più estesa e più minuziosa, che pur avrebbe giovato ai miei scopi. Ma non posso rinunciare a porre in luce succintamente la controprova efficace che gli stessi autori portano alla mia dimostrazione coi fatti che essi medesimi han descritti.

Non faccio che ricapitolare questi e non mi indugio a commentarli. Di più, mi limito ai soli concetti fondamentali.

Il Toldt ha osservato nell'epitelio cilindrico, durante le prime fasi dello sviluppo, certe cellule più grandi e più chiare delle altre (vedi la sua fig. 4), situate « nel profondo dello « strato epiteliale ». Queste sono evidentemente cellule in mitosi, di cui egli non poteva vedere le modificazioni nucleari caratteristiche, per deficenza di opportuni mezzi tecnici. Egli spiegava la formazione dei primi abbozzi, ammettendo una fornitura di materiale cellulare dal connettivo, ammettendo l'esistenza delle cellule di sostituzione (le famose *ersatz-zellen* di Ebstein, che è ormai provato essere null'altro che leucociti migranti, di cui le mie figure recano numerosi esempi): sostituendo a questi falsi concetti il fatto dimostrato che l'epitelio è prodotto esclusivamente da cellule epiteliali, egli stesso fornisce la prova della invaginazione, descrivendo e disegnando abbozzi indipendenti l'uno dall'altro.

Tale invaginazione egli non poteva concepirla, giacchè era persuaso che le cellule piramidali fossero sin dal principio mucipare o per lo meno fatalmente destinate a diventar tali; però egli riproduce l'inizio della mucificazione precisamente

in quelle stesse figure in cui disegna la biforcazione al fondo cieco dei tubuli. E sebbene egli parli di differenziamento sin dal principio, in molti tubuli delle sue tavole è evidente che la porzione superiore è mucipara, la inferiore glandulare, e la intermedia neutra. Il Toldt accenna alla circostanza che l'inizio della biforcazione ed anche la prima origine degli sproni cavi laterali « è osservata generalmente in quei punti « della parete glandulare in cui una o parecchie cellule de« lomorfe hanno la loro sede ». Ora questa non può rappresentare in alcun modo una causa efficiente: viceversa costituisce un dato di fatto d'estrema importanza, perchè non dobbiamo dimenticare che le prime delomorfe di Toldt sono invece le prime cellule glandulari. Questa semplice osservazione dimostra da sola che la formazione dei nuovi germogli cellulari è legata al progredire del differenziamento glandulare: il che conforta i risultati miei, per la relazione che abbiam veduto esistere tra il margine del differenziamento e la sede delle mitosi.

Il Salvioli considera le cellule dell'epitelio gastrico come già differenziate nei primi periodi dello sviluppo, ma viceversa conferma l'osservazione fatta da Griffini e Vassale che negli abbozzi primordiali le cariocinesi son tutte al fondo cieco. — Dopo di che, crede risolto il problema dello sviluppo, senza riflettere che se fosse possibile che un focolaio veramente unico collocato in basso mandi nuove cellule mucipare all'epitelio superficiale e nuove cellule glandulari ai tubuli, non ci sarebbe ragione che le cose non rimanessero sempre così; e invece egli stesso trova più tardi tutte le mitosi al colletto. Come avvenga tale mutamento di sede egli non ha studiato sistematicamente; però incidentalmente scrive questa frase: « L'aumento del gettone si fa sia per moltiplicazione « delle cellule che stanno verso il fondo, sia per moltiplica« zione delle cellule che stanno all'apice ». Riconosce dunque implicitamente che a un certo momento compare un centro germinativo in alto; e col reperto di mitosi esclusivamente al colletto fornisce la dimostrazione che gli opposti focolai si avvicinano fino a toccarsi.

E passo alle ricerche compiute sulla riproduzione. Quelle di Griffini e Vassale chiariscono bene alcuni fatti meccanici; i loro disegni equivalgono perfettamente ad alcuni tra i miei. Essi hanno visto giusto, ma non hanno tratto da quel che hanno veduto e descritto tutte le conclusioni che avrebbero potuto trarne se non avessero trascurato di studiare le modalità del differenziamento: per fare un esempio solo, non hanno colta nemmeno la relazione, che sarebbe loro apparsa evidente, tra il principio del differenziamento muciparo e la formazione dei tubuli composti. Hanno però in alcuni punti accennato ad una giusta e razionale interpretazione, ma non vi hanno insistito come sarebbe stato necessario: hanno invece concluso confermando i risultati del Toldt e hanno così reso possibile che in lavori successivi (ad esempio quello del Salvioli) si ripetessero gli stessi errori. Non ostante ciò chi rileggesse ora il loro lavoro vi troverebbe la conferma chiara, esplicita dei risultati miei, se non in tutto ciò che essi dicono, certo in tutto ciò che essi disegnano. Una analisi particolareggiata riescirebbe troppo lunga: mi contento di citare le diverse localizzazioni successive dei centri germinativi.

La stessa cosa dovrei dire a proposito del lavoro del Vivante, che dimostra, nel suo complesso, la verità delle mie conclusioni riguardo alla mucosa pilorica e alle differenze tra questa e la mucosa del fondo. — E anche qui mi limiterò a uno dei fatti più significativi. Uno dei caratteri per cui, secondo il Vivante, la riproduzione delle glandule piloriche differisce da quella delle glandule del fondo è « la derivazione « diversa dei loro tubuli glandulari ». In ciò non posso consentire, perchè la diversità non è nella derivazione (il processo è identico in entrambe le regioni e sottoposto alle medesime leggi) ma nell'epoca di sviluppo in cui gli stessi fenomeni si svolgono nell'una e nell'altra regione. Ma nonostante la disparità di giudizio (dovuta a ciò, che anche al Vivante sono sfuggite alcune delle circostanze che potevano sembrare accessorie ma hanno al contrario la massima importanza nel congegno dello sviluppo) resta assodato il reperto nella mu-

cosa pilorica di tubuli secondarii che partono dal fondo cieco dei tubuli semplici, in una fase nella quale i nuovi tubuli della mucosa gastrica vera traggono origine dalle pareti laterali: e ciò corrisponde perfettamente a quanto io ho potuto osservare nello sviluppo del feto umano.

Finalmente, desidero ricordare un reperto di cui conviene porre in rilievo il significato importante. Il Kupfer dapprima, e poi lo Zimmermann, hanno avuto occasione di osservare nella mucosa pilorica normale tubuli, rarissimi e isolati, costituiti esclusivamente da cellule mucipare. Il caso è da entrambi descritto come eccezionale e tale è per certo. Ad ogni modo, esso non potrebbe venir spiegato razionalmente con le idee teleologiche, della cui falsità è una prova lampante. Viceversa, coi concetti da me esposti è spiegabilissimo: e la spiegazione ne è duplice. I detti tubuli possono essersi formati per invaginazione dell'epitelio superficiale, subito dopo che l'epitelio medesimo è divenuto muciparo: ovvero l'assenza di cellule glandulari può ripeter la sua causa da ciò, che il differenziamento muciparo ha invaso tutti gli elementi del tubulo, prima che le cellule collocate al fondo cieco sian divenute glandulari, in quel momento dello sviluppo (di poco anteriore alla nascita) in cui i tubuli della mucosa pilorica sono costituiti quasi per intero da epitelio muciparo. Ma così nell'uno come nell'altro caso, il fatto di cui parliamo rappresenta un nuovo solido contributo in favore alla teoria dell'epigenesi e dimostra indirettamente la giustezza dei miei risultati e della concezione generale che da essi emerge.

Le **conclusioni generali** di questo mio studio hanno preceduta la dimostrazione analitica: chi le ricerchi, non ha che a leggere le proposizioni fondamentali formulate nello *Schema sommario dello sviluppo*, a pag. 13.

Torino, Marzo 1901.

Spiegazione delle figure.

Tutte le figure, tranne la fig. 8, riproducono sezioni di mucosa gastrica umana perpendicolari alla superficie. — In tutte quelle, per le quali non è fatto uno speciale avvertimento, l'ingrandimento è di 420 diametri.

Tavola I: Sviluppo iniziale comune a tutte le parti della mucosa gastrica.
Tavola II: Sviluppo ulteriore e accrescimento della mucosa del fondo.
Tavola III: » » » della mucosa pilorica.

TAVOLA I.

Colorazione in vesuvina. Per ogni figura di questa tavola — *a*, epitelio — *b*, connettivo. Nelle figure 2 e 5 l'epitelio è scollato dal connettivo per effetto della fissazione.

FIG. 1. — Da un embrione di 2 mesi e $^1/_2$ (regione pilorica). Epitelio stratificato.

FIG. 2. — Dal medesimo (parete laterale del ventricolo). Passaggio dall'epitelio stratificato all'epitelio semplice. — *c*, piccole cavità chiuse nello spessore dell'epitelio — *d*, cavità aperta — *e*, mitosi nello strato unico.

FIG. 3. — Dal medesimo (presso la grande curvatura). Strato epiteliale unico liscio.

FIG. 4 *A*, *B*, *C* e *D*. — Dal medesimo. Punti diversi della grande curvatura. — Primi movimenti cellulari nell'epitelio semplice.

FIG. 5. — Da un feto di 3 mesi. — *c*, abbozzi di glandule — *d*, mitosi in cellula neutra — *e*, abbozzo in formazione — *f*, stiramento del connettivo ed elevazione dell'epitelio in corrispondenza dei margini degli abbozzi — *g*, primo differenziamento glandulare — *h*, mitosi in cellula glandulare — *i*, leucociti migranti.

FIG. 6. — Da un feto di 3 mesi e $^1/_2$. — *c*, primo differenziamento glandulare — *d*, giovane abbozzo di glandula.

FIG. 7. — Dal medesimo. — *c* e *d*, rispettivamente, cellule piramidali e cellule sferiche di Toldt.

FIG. 8 *A* e *B*. — Dal medesimo. Abbozzi in sezione trasversa. — *c*, mitosi all'estremo inferiore dell'abbozzo.

TAVOLA II.

Fig. 9. — Da un feto lungo 16 cm. (metodo Bizzozero per la dimostrazione delle cariocinesi).

a, elementi indifferenti — *b*, elementi glandulari — *c*, cellula glandulare in mitosi — *d*, elementi mucipari — *e*, connettivo — *f*, leucociti.

Fig. 10. — Da un feto lungo 18 cm. (coloraz. come nella fig. precedente).

a, elementi neutri — *b*, elementi glandulari — *c*, mitosi in cellula glandulare — *d*, elementi mucipari — *e*, mitosi in cellula mucipara — *f*, connettivo.

Fig. 11. — Da un feto di 5 mesi e $^1/_2$ (ematossilina ed eosina).

a, cellule neutre — *b*, cellule principali — *c*, cellule mucipare — *d*, cellula delomorfa — *e*, connettivo — *f*, *muscularis mucosa*.

Fig. 12. — Da un feto a termine (liquido di Hermann, ematossilina, safranina, alcool cloridrico).

a, cellule glandulari — *b*, cellula glandulare in mitosi — *c*, cellule mucipare — *d* e *d'*, cellule mucipare in mitosi — *e*, cellula principale non integrata — *f*, cellule principali più mature — *f'* e *b*, cellule principali in scissione — *g*, cellule delomorfe — *g'*, delomorfa in mitosi — *h*, delomorfe giovani — *i*, connettivo — *l*, leucociti migranti — *m*, *muscularis mucosa*.

Fig. 13. — Ingrandimento 900 diametri.

A - Da un feto di 5 mesi e $^1/_2$ — cellula con granuli distribuiti uniformemente.

B - Dal medesimo — delomorfa iniziale (granuli accumulati attorno al nucleo).

C - Da un altro feto di 5 mesi e $^1/_2$ — delomorfa più inoltrata nello sviluppo.

D - Da un feto di 6 mesi — cellula principale (granuli disposti alla periferia).

E - Da un feto a termine — cellula delomorfa.

F - Dal medesimo — delomorfa in agitazione cariocinetica.

Fig. 14. — Da un uomo di 40 anni (ematossilina ed eosina).

a, cellule principali — *b*, cellule mucipare — *c*, cellule delomorfe — *d*, mitosi in cellule glandulari — *e*, connettivo.

Fig. 15 a 23. — Profili di mucosa gastrica a piccolo ingrandimento (85 diam.).

a, epitelio neutro - *b*, epitelio glandulare - *c*, epitelio muciparo - *d*, zona degli elementi giovani.

Formazione dei tubuli e delle fossette semplici:

Fig. 15. — Da un feto di 3 mesi (fissazione in alcool).

Fig. 16. — Da un feto di 3 mesi e $^1/_2$ - (alcool).

Formazione dei tubuli composti e delle fossette secondarie:

Fig. 17. — Da un feto di 4 mesi (16 cm.) - (alcool).

Fig. 18. — Da un feto di 4 mesi e pochi giorni (18 cm.) - (alcool).

Fig. 19. — Da un feto di 5 mesi e $^1/_2$ - (liquido di Hermann).

Fig.

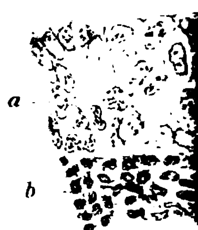


Fig. 3

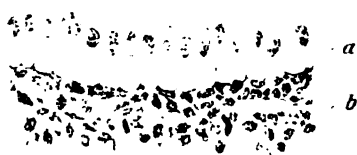
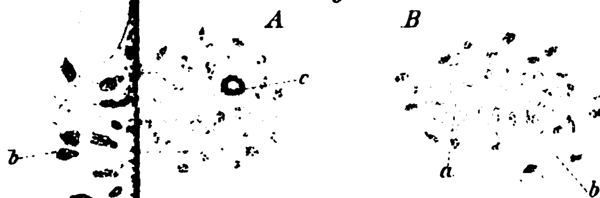


Fig. 5

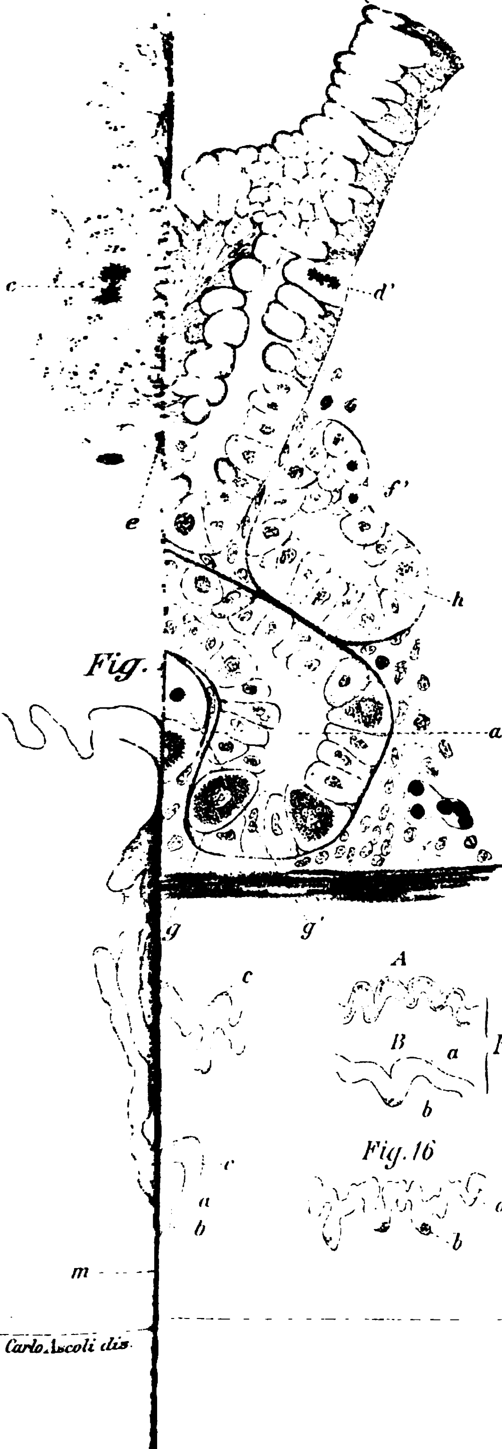


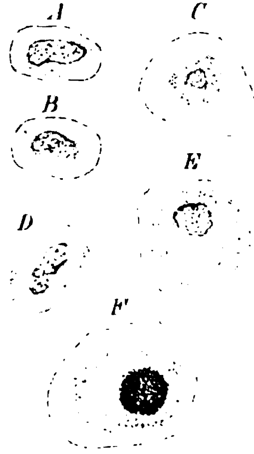
Fig. 8



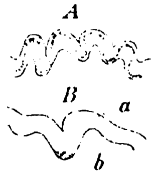
Carlo Ascoli dis.

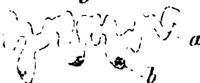
Lit. Salussolia, Torino











Carlo Ascoli dis. Lit. Salussolia, Torino

Fig.

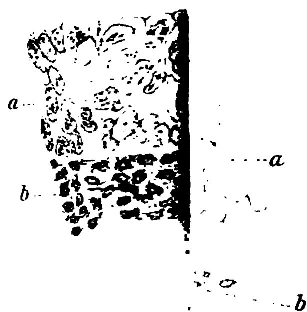


Fig. 3

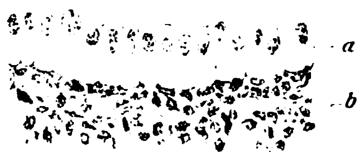


Fig. 5

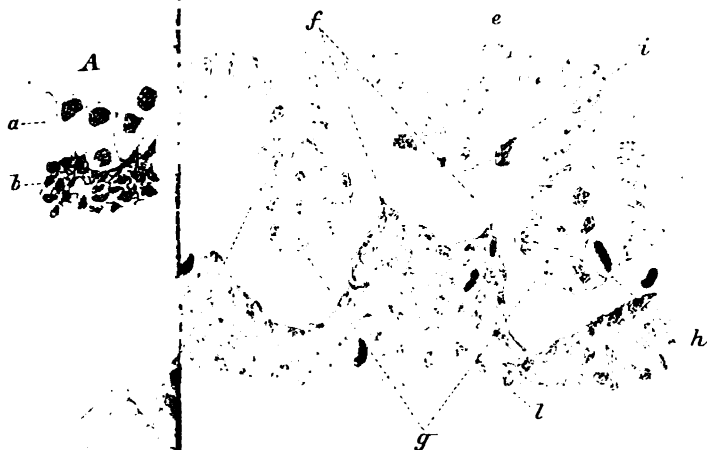


Fig. 8



Carlo Ascoli dis.

Lit. Salussolia, Torino

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 13.

Istituto di Anatomia umana normale della R. Università di Torino,
diretto dal Prof. R. Fusari.

SULLA STRUTTURA E SUL SIGNIFICATO FISIOLOGICO DELLE

GHIANDOLE EMOLINFATICHE

Ricerche
di
Egidio MORANDI e **Pietro SISTO**
Studenti.

(Tav. XIV)

Nel 1884 Heneage Gibbs (1) per il primo descrive alcuni corpi da lui trovati nell'uomo in mezzo al connettivo che circonda i vasi renali, la cui struttura ha delle notevoli somiglianze con quella delle linfoglandule, ma ne differisce specialmente per la presenza di sangue nei seni, dove la corrente sanguigna pare quasi sostituita a quella linfatica.

Questi corpi, ovali lunghi $^1/_4$ e larghi $^1/_8$ di pollice, sono delimitati da una capsula fibrosa di spessore vario nelle varie parti: da essa partono delle trabecole che delimitano alveoli occupati da ammassi di corpuscoli linfoidi, intimamente stipati, separati dalla capsula e dalle trabecole per mezzo di seni attraversati da un reticolo. In questi seni, nei quali si aprono direttamente i vasi sanguigni, Gibbs descrive pure delle cellule grandi contenenti dei nuclei debolmente colorantisi.

I corpi così descritti evidentemente corrispondono alle ghiandole emolinfatiche, di cui più tardi diede una dettagliata descrizione W. F. Robertson (2), il quale riuscì a trovarle nel *Bos taurus*, nell'*Ovis aries*, e nell'uomo. In esse l'A. descrisse certe cellule gremite di granuli eosinofili che egli ritenne come probabili corpuscoli rossi, ed altre cellule grandi polinucleate, simili a quelle del midollo osseo. Egli supponendo che questi nuclei, perdessero a poco a poco la proprietà di colorarsi coll'ematossilina, aumentassero in numero, in dimensioni e cambiassero di forma ed infine acquistassero la proprietà di colorarsi coll'eosina, venne a concludere che probabilmente le cellule a granuli eosinofili non sono altro che uno stadio ulteriore dell'evoluzione delle cellule polinucleate per la presenza delle quali alle ghiandole emolinfatiche si dovrebbe ascrivere una funzione ematopoetica.

Secondo l'A. queste ghiandole si presentano nello stesso modo nel *Bos taurus*, nell'*Ovis aries* e nell'uomo, nella regione prevertebrale; però quelle della pecora differiscono da quelle dell'uomo, perchè in quest'ultimo il seno sanguigno periferico non è continuo, ma è interrotto qua e là da propaggini di tesssuto linfoide che sporgono verso la capsula.

Nell'anno seguente, cioè nel 1891, Clarkson (3) descrisse sotto il nome di ghiandole emali delle formazioni da lui trovate non costantemente, ma però con grande frequenza, intorno all'arteria renale, nell'*Equus caballus*, nell'*Ovis aries* e nel *Sus scrofa domestica*. Egli pure ammise in questi corpi una funzione ematopoetica, localizzata in alcune cellule contenenti dei corpuscoli poco colorabili, dai quali trarrebbero origine le emazie.

Cinque anni dopo, il medesimo autore pubblicò un altro lavoro (4) su tale argomento; in esso riunì la descrizione data da Robertson delle ghiandole emolinfatiche e quella data da lui stesso delle ghiandole emali, formando due tipi di ghiandole istologicamente diversi, ma uguali funzionalmente.

Nel 1897, Swale Vincent e Spencer Harrison (5) condussero a termine numerose osservazioni fatte su molte specie

di vertebrati riguardo alle ghiandole emolinfatiche. Essi ne accertarono l'esistenza nell'*Ovis aries*, nel *Bos taurus*, nell'*Equus caballus*, nel *Sus scrofa domestica*, nel *Mus rattus*, nel *Canis familiaris*, nel *Gallus bankiva*, nel *Meleagris gallopavo* ed in alcuni pesci teleostei superiori. Invano essi le ricercarono in numerosi altri vertebrati. Secondo gli AA. queste glandule sono modificazioni delle linfoglandule e pur presentando una struttura piuttosto variabile, si possono ridurre ad una sola forma per quanto riguarda il *Bos taurus*, l'*Ovis aries*, ed il *Sus scrofa domestica*, mentre pel *Canis familiaris* e per il *Mus rattus* è necessario stabilirne una seconda alla quale appartengono quelle formazioni che più si accostano alla struttura delle linfoglandule, e che essi chiamano promiscuamente « compound glands » ed « intermediate glands ». Del resto la struttura delle ghiandole emolinfatiche alla più semplice espressione è uguale a quella di un ammasso di tessuto adenoide contenente dei seni sanguigni.

Per quanto si riferisce all'uomo gli AA. si limitarono a riferire i precedenti reperti di Gibbs e di Robertson e le loro ricerche non diedero luogo a risultati positivi.

« We have examined some tree, or four subjects several « hours after death and one almost immediately after, but « have not seen any structures bearing a resemblance to the « haemolimph glands of the sheep and the ox ».

Pur non mettendo in dubbio l'esistenza di cellule inglobanti globuli rossi, Vincent ed Harrison, le interpretano in modo affatto contrario ai precedenti autori. Per loro, anzichè di un processo formativo si tratta di un processo distruttivo. Questa ipotesi essi sostengono con importanti considerazioni; cioè, l'assenza assoluta di forme nucleate di corpuscoli rossi, le quali potrebbero caratterizzare un processo ematopoetico, ed all'incontro, la presenza nei seni di eritrociti in varii stadi di degenerazione, inglobati nel protoplasma di grosse cellule fagocitanti e l'abbondanza di pigmento ematico, sia esso pure inglobato, sia libero sotto forma di ammassi più o meno voluminosi o di granuli minutissimi.

Affatto recentemente, e quando erano già inoltrati i nostri studi, W. B. Drummond (6) descrisse minutamente le ghiandole emolinfatiche nel *Bos taurus*, nell'*Ovis aries*, nel *Canis familiaris* e nel *Mus rattus*. Egli pur ammettendo delle varietà di struttura nelle ghiandole emolinfatiche, le riunì in un tipo solo, senza considerarle affatto nell'uomo. L'A. diede una minuta descrizione di tali organi, distinse in essi dei linfociti, delle grosse cellule ialine fagocitanti, contenenti globuli rossi in vari stadi di disgregazione, del pigmento, ed un grosso nucleo, ora rotondo, ora ovale ed ora a ferro di cavallo, talvolta in mitosi, delle cellule neutrofile od amphofile di Ehrlich, delle cellule eosinofile od oxifile, delle cellule basofile ed infine delle cellule giganti affatto simili a quelle del midollo delle ossa, che egli riuscì a trovare però in numero straordinariamente scarso (mezza dozzina su un centinaio di sezioni di vitello, topo e cane).

Anche Drummond ritiene le ghiandole emolinfatiche sede di un processo ematolitico e questo dimostra con una critica molto acuta dei lavori di Clarkson e di Robertson. Egli osserva, che neppur uno degli ordinari stadi di formazione dei corpuscoli rossi del sangue che si possono notare nel midollo delle ossa si riscontra nelle glandole emolinfatiche, e che nemmeno in esemplari ricavati da embrioni egli riuscì a vedere qualche corpuscolo rosso nucleato, o qualche forma che ricordasse i nucleati progenitori del globulo rosso nel midollo delle ossa. Quanto alla teoria della formazione intracellulare, egli dice che non è provato che tale processo, il quale avverrebbe durante la vita embrionale in varî organi, si protragga nell'adulto. Ora quelle cellule, le quali contenendo corpuscoli rossi condussero Robertson e Clarkson alla loro ipotesi intorno al valore funzionale delle glandole emolinfatiche, sono abbondanti e talvolta straordinariamente in esemplari ricavati da animali adulti e vecchi e proporzionatamente sono scarse in animali giovani, mentre, nella vita embrionale, in cui dovrebbero teoricamente essere frequentissime, mancano del tutto.

Già prima degli autori citati, numerosi osservatori, studiando specialmente la funzione della milza nell'ematopoesi, avevano parlato di corpi che noi non esitiamo ad identificare colle ghiandole emolinfatiche degli autori inglesi ed anglo-americani, interpretandoli però in modo assai diverso.

In una serie di lavori presentati da Guido Tizzoni all'Accademia dei Lincei dal 1880 al 1883 all'incirca, intorno alla riproduzione totale o parziale della milza in seguito a splenectomia od a stati patologici che ne diminuiscono l'attività, si parla di certe neoformazioni di tessuto splenico su cui è bene arrestarci alquanto.

Nel primo lavoro sulla riproduzione totale della milza Tizzoni (7) espose i risultati ottenuti in seguito a splenectomia operata su due cani, uccisi l'uno cinquantasei giorni dopo l'operazione, l'altro dopo oltre cento giorni. All'autopsia l'A. notò che il lembo distale del grande omento era disseminato di piccoli noduli di colore rosso bruno. Di questi noduli, alcuni producevano un rilievo sulla superficie dell'epiploon, altri apparivano peduncolati, altri circondati da un'atmosfera di tessuto adiposo; tutti poi erano in rapporto coi vasi sanguigni dell'epiploon stesso. La loro consistenza era dura ed elastica, simile a quella della milza, il volume variava fra la grandezza di una testa di spillo e quella di una lenticchia, la forma era sferica, allungata od appiattita con dei solchi più o meno profondi. Questi noduli si trovavano anche in parte sul foglietto viscerale dell'omento, sull'epiploon gastroepatico, sul mesocolon, sul mesorectum, sulle pliche del Douglas, ecc. Complessivamente se ne potevano notare una sessantina in un caso e circa ottanta nell'altro. Tutte queste formazioni esaminate al microscopio si potevano secondo l'A. riconoscere composte di corpuscoli Malpighiani circondati da una polpa identica nella struttura a quella splenica. L'origine loro si sarebbe dovuta ricercare nella mancanza della milza, in seguito alla quale il tessuto connettivo di alcune parti del peritoneo avrebbe neoformato tutte quelle piccole milze accessorie. Contemporaneamente a queste formazioni, l'A. osservò che le

linfoglandole erano aumentate in volume e che la loro coloritura da gialla o grigiastra s'era fatta rosso-bruna, specialmente nella zona midollare, mentre i seni centrali fortemente dilatati contenevano dei globuli rossi, cellule globulifere e pigmentifere ed i soliti linfociti in grande quantità. Ciò egli attribuì ad una linfoadenite consecutiva alla lesione traumatica. Concludendo adunque, dalle prime ricerche il Tizzoni fu indotto a credere che all'asportazione della milza l'organismo risponda con un compenso funzionale esercitato da tanti piccoli noduli splenici che mancano sempre allo stato normale e si originano *ex abrupto* dal connettivo soltanto allora quando la mancanza della milza ne rende necessaria la presenza.

A questo primo lavoro del Tizzoni, rispose il Foà (8) per dimostrare essere le conclusioni in esso contenute prive di ogni fondamento.

L'A. non crede che il Tizzoni abbia dimostrato la riproduzione della milza in seguito alla splenectomia, ed avendo egli stesso, in quattro casi, osservato dei noduli sull'epiploon e sul legamento gastro-splenico aventi caratteri identici a quelli descritti dal Tizzoni « colla simultanea presenza della milza grande in istato perfettamente fisiologico » conclude « che i noduli splenici i quali si rinvengono in taluni casi su varie parti del peritoneo ed in diverse fasi di sviluppo » sono « prodotto normale, che si trova in compagnia della milza « ordinaria, per sede e per struttura perfettamente fisiologica, « in individui che non furono mai soggetti ad alcuno esperi- « mento ».

Il Tizzoni dopo nuove esperienze pubblicò nell'82 un nuovo lavoro (9) le cui principali conclusioni sono le seguenti: « La neoformazione non sperimentale della milza, che si rin- « viene nel grand'omento e nell'epiploon gastro-splenico, si « accompagna sempre a speciali alterazioni della milza grande ». « Il grado della lesione della milza corrisponde sempre, per « intensità e per estensione, al grado della neoformazione, » la quale « ha sempre origine dalle vicinanze della milza, e

« da queste parti si diffonde poi in punti più lontani, onde « in vicinanza della milza, e tanto nell'epiploon gastro-splenico « quanto nel grand'omento, che ha contratto adesioni anormali « con la milza, trovasi sempre la neoformazione più abbondante « e più avanzata ».

Dunque, da questo secondo lavoro, appare come il Tizzoni pur ammettendo che possano esistere dei noduli splenici colla contemporanea presenza della milza, insiste però nell'ammettere che essi si trovino, soltanto nel caso in cui la milza pure essendo materialmente presente, manchi funzionalmente, vale a dire presenti tali alterazioni da essere incapace a soddisfare al suo compito.

Nell'83, in un altro lavoro (10) il Tizzoni avvalorò le sue conclusioni notando come « le milze neoformate nel gran« d'omento e nell'epiploon gastro-splenico per malattia della « milza primaria » in seguito a splenectomia aumentino di numero e di volume.

Infine, insieme con Griffini (11) in uno studio sperimentale sulla parziale riproduzione della milza, il Tizzoni confermò quanto già aveva affermato il Griffini stesso (12), che cioè l'epiploon suole compensare le perdite di sostanza splenica e concluse che « in alcuni casi, dopo asportazioni par« ziali, si desta nella milza, ed anche nell'epiploon, una ecce« zionale attività formativa, la quale si manifesta non solo con « la rapida neoformazione di parenchima splenico che compensa « le soluzioni di continuo, ma anche con la produzione di no« duli sulla milza e nell'epiploon ».

Contemporaneamente il Foà (13), ritornò sull'argomento, esponendo i risultati da lui ottenuti in una serie di operazioni e di esperienze. Dice l'A. che ogni qual volta non apparvero sull'omento dei noduli splenici durante l'operazione dell'estirpazione della milza, l'omento stesso si ritrovava privo affatto di noduli anche dopo trascorso un certo tempo dall'eseguita operazione e che « i noduli splenici o splenoidi possono trovarsi « sulle sierose addominali, e particolarmente sul grande omento « e sull'epiploon gastro-splenico, indipendentemente affatto da

« qualsivoglia alterazione della milza grande, o di qualsiasi altro « organo ematopoetico ».

Più tardi, Griffini (14) in uno studio sullo sviluppo dei nodi di milza sull'omento, osservò che « all'infuori della splenite « indurante, altre malattie che pure portano ad una distru« zione abbastanza considerevole di parenchima (come il caso « descritto di una distruzione considerevole di corpuscoli mal« pighiani e l'altro di linfoma multiplo) non dànno luogo a « produzione di nodi nelle ripiegature peritoneali » e che anche in un caso in cui la milza era affetta da splenite indurante non si ebbero nodi nell'epiploon gastro-splenico.

Eternod (15) studiando gli effetti della splenectomia nella volpe, trovò all'autopsia dei noduli splenici ed insieme con essi notò delle speciali alterazioni delle linfoglandule, alterazioni che l'A. divide in tre categorie e che considera come altrettanti punti di passaggio tra il parenchima della glandola linfatica e quello della milza.

Riassumendo in breve le conclusioni di tutti gli autori citati, noi vediamo come tutti siano concordi nell'ammettere la presenza di noduli splenici nel peritoneo e nel grande omento. Questi noduli sono, secondo il Tizzoni, un prodotto abnorme dovuto ad un compenso fisiologico per parte dell'organismo all'insufficienza della funzione splenica, sia essa dovuta a splenectomia, o a malattia primaria della milza o ancora ad ablazione di natura sperimentale o patologica che essa sia, di parte della polpa splenica. Di questa opinione sono anche l'Eternod ed il Griffini; il quale ultimo però, come si è detto, la modifica in parte. Secondo Foà invece i corpuscoli splenici, quando esistono, sono normali concomitanti della milza, anche quando essa sia immune da qualsiasi lesione e di qualsiasi natura.

Il Gabbi (16) pensando che le ghiandole linfatiche nella vita intrauterina hanno come la milza una funzione eritroblastica, e che nell'individuo adulto esse hanno come la milza (Arnold Stöhr) per iscopo di produrre globuli bianchi, pensò che questo parallelismo funzionale potesse estendersi ancora

e che, come la milza negli adulti secondo le ricerche di Koelliker, Klein, Kusnezoff e Quinke presiede alla eritrocitolisi, così anche le glandole linfatiche la potessero coadiuvare in questa funzione. Per dimostrare vera questa ipotesi, egli pensando che un processo ematolitico in una linfoglandula dovesse impartirle una colorazione rossa scelse per le sue osservazioni fra i gangli mesenterici di animali in condizioni perfettamente fisiologiche, quelli che presentavano una colorazione rossiccia. Di questi, alcuni esaminati a fresco mediante la spremitura del succo, altri esaminati in sottili sezioni, resero evidenti delle cellule, localizzate sempre nel tessuto dei seni e mai nei cordoni follicolari e nei follicoli linfatici, le quali cellule contenevano globuli rossi in varii stadi di distruzione.

L'A. dopo un lungo e minuzioso lavoro per stabilire se tali cellule globulifere abbiano origine endo- od extragangliare, trae conclusione, che nei gangli linfatici in condizioni fisiologiche si possono riscontrare delle cellule globulifere probabilmente originate nei ganglii stessi.

Ommettiamo di occuparci estesamente delle ricerche di W. Müller (17) il quale osservò che in seguito ad emorragie delle parti molli, i ganglii linfatici corrispondenti alla regione dello stravaso presentavano dei globuli rossi e cellule globulifere nei seni ed in modo da rimpinzarli completamente, inducendo un assottigliamento dei cordoni follicolari e ne dedusse che i corpuscoli rossi risalgono con la corrente linfatica e vengono trattenuti nei ganglii dove si trasformano in pigmento. Così pure sorvoliamo sulle ricerche in proposito di Cornil (18) ed altri e veniamo a dire qualche cosa del lavoro del Maffucci (19).

Maffucci studiando le vie d'assorbimento nel peritoneo, notò la presenza di cellule globulifere nei ganglii linfatici della regione retrosternale e giugulare di cani che aveva sottoposti alla trasfusione sanguigna. Dopo poche ore dall'operazione queste cellule globulifere erano già numerose e si trovavano nei seni così periferici che centrali insieme con glo-

buli rossi intatti, e globuli bianchi e spesso contenevano nel loro interno un certo numero di emazie. Ma questa condizione era molto più accentuata circa 24 ore dopo l'operata trasfusione e le cellule globulifere, si può dire, gremivano i seni e contenevano una forte quantità di sangue in via di essere distrutto.

Analoga osservazione venne fatta dal Cordua (20) il quale trovò cellule globulifere nei ganglii linfatici dal secondo al sesto giorno da che era stata operata la trasfusione.

Trattandosi di un argomento di così grande importanza perchè intimamente collegato coll'alta funzione dell'ematopoesi, e così poco discusso, il Prof. Fusari ci consigliò di intraprenderne lo studio. Siccome di queste ghiandole, specialmente per ciò che riguarda l'uomo, non avevamo ancora una completa descrizione, non solo della loro minuta struttura ma anche della loro distribuzione, così in principio ci riuscì abbastanza difficile il ravvisarle, atteso che molte di esse si possono facilmente confondere colle comuni linfoglandule, miste alle quali si trovano sparse per tutto l'organismo. Ond'è che dapprima, a fine di procedere con metodo, siamo ricorsi ad una minuta dissezione di tutte quelle parti dell'organismo umano, le quali contengono delle linfoglandule e dopo aver di queste notato l'aspetto macroscopico, che, come si sa, può essere assai vario, ne sottoponemmo all'esame microscopico un numero grandissimo.

Così in una bambina di due anni, abbiamo esaminate centotrenta ghiandole linfatiche della sola regione addominale, in un uomo di trentott'anni ne esaminammo più di sessanta nella sola regione cervicale di un lato, e così via.

Paragonando il reperto microscopico con quello macroscopico antecedentemente notato riuscimmo ad acquistare una certa pratica che ci permise di riconoscere facilmente sul cadavere, facendo astrazione dai processi patologici che possono influire sulla loro apparenza esterna, le ghiandole emolinfatiche.

Queste furono da noi studiate su una ventina di individui varii per sesso ed età, nonchè sul *Canis familiaris*, specialmente per quanto si riferisce alla loro funzione. Qualche piccola ricerca di controllo abbiamo ancora condotta sull'*Equus caballus*, sull'*Ovis aries*, sul *Mus rattus*, sul *Felis catus*, sul *Lepus cuniculus*, ecc. ecc. Mentre nel gatto non riuscimmo a trovarle, ne trovammo invece di veramente tipiche nel coniglio, in cui invano le avevano ricercate Swale Vincent e Spencer Harrison.

I pezzi, fissati prevalentemente in sublimato, venivano inclusi in paraffina e le sezioni furono trattate coi soliti metodi di colorazione nucleare e plasmatica e colle reazioni specifiche di V. Gieson, Unna-Tänzer-Livini, Hansen, ecc.

Uomo.

Un esame dei corpi chiamati in generale « linfoglandule » anche a prima vista ci rende evidenti numerose variazioni sia nella forma e nella dimensione che nella consistenza e nel colore che essi presentano.

Dalle forme le cui dimensioni rammentano quelle di una capocchia di spillo, attraverso ad una serie di stadi intermedi, noi possiamo giungere insensibilmente alle grosse linfoglandule reniformi, frequentissime tra i due foglietti del *mesenterium*, senza che una forma prevalga sull'altra e voglia come tale essere ritenuta tipica.

Ugual cosa possiamo ripetere per il colore, che può esser giallo in tutte le sue gradazioni, roseo, rosso, aranciato, nerastro, o risultare dalla fusione irregolare di tutti questi colori così da impartire un aspetto variegato alla superficie dell'organo; ugual cosa ancora per la consistenza, intorno alla quale nulla di preciso si può stabilire.

A tutte queste differenze di aspetto, corrispondono delle intime variazioni di struttura, variazioni esse pure graduali ed insensibili che non concedono di dividere le linfoglandule in

tipi ben differenziati, ma permettono di separare e di distinguere nettamente le linfoglandule comuni, dalle ghiandole emolinfatiche.

E nemmeno queste ultime possono essere ridotte ad un tipo, poichè presentano un numero grande di variazioni, per cui le une si accostano di molto alla struttura delle comuni linfoglandule, altre a quella della milza, cosicchè nel sistema ghiandolare linfatico, noi possiamo osservare una serie indefinita di forme, quali più, quali meno diverse da quelle accettate come tipiche, serie di forme, che costituiscono, quasi diremmo, altrettanti stadi di passaggio fra la linfoglandula e la milza.

Distribuzione.

Le ghiandole emolinfatiche nell'uomo, si possono in generale trovare nelle varie regioni del corpo in cui si trovano le linfoglandule. Noi le abbiamo incontrate in prevalenza:

1° Nella regione cervicale:

a) In vicinanza del *processus mastoideus* sul *venter posterior* del *m. digastricus*, ricoperte dalla porzione distale del *m. sternocleidomastoideus*.

b) Sull'estremità inferiore e sulla faccia laterale della *glandula parotis*, spesso compenetrate fra gli acini del tessuto ghiandolare.

c) Disposte in un lungo cordone insieme con le comuni linfoglandule lateralmente all'*a. carotis communis* ed alla *v. jugularis interna* sotto al *m. sternocleidomastoideus* ed al tendine intermedio del *m. omohyoideus* nel triangolo sopraclavicolare.

d) Sotto la cute e sotto i muscoli superficiali della nuca e del dorso specialmente sotto il *m. splenius cervicis* ed il *m. levator scapulae*.

2° Nella regione ascellare:

a) Nella *fossa axillaris* in numero molto limitato, insieme con comuni linfoglandule, di cui si presentano molto più piccole.

3° Nella regione toracica:

a) Nel mediastino anteriore sulla *v. anonyma* e nei bambini fra i resti embrionali del timo.

b) Nel mediastino posteriore ai lati dell'esofago e tra l'esofago e la trachea in corrispondenza delle tre prime vertebre dorsali.

4° Nella regione addominale:

a) Sulle due curvature dello stomaco ma specialmente sulla *curvatura maior* e sulle *arteriae gastroepiploicae dextra* e *sinistra*.

b) Intorno all'*a. lienalis*.

c) Intorno alle *aa. renales*.

d) Sulla faccia anteriore e sui lati dell'aorta dal punto in cui essa attraversa il *diafragma* fino alla sua terminazione.

e) Sul *peritonaeum* fra i due foglietti in corrispondenza dei *mesocolon*, *ascendens*, *transversus*, *descendens* e specialmente del *mesocolon sigmoidaeum*.

5° Nella regione pelvica:

a) Sulle pliche del Douglas.

Con questo non possiamo affermare che le ghiandole emolinfatiche si trovino con uguale costanza e ugual numero in tutti gli individui e nelle stesse regioni, sta però il fatto che esse sono costanti e che nelle regioni sopracitate si trovano sempre in numero più o meno grande.

Macroscopicamente si possono dividere in due specie. Nella prima stanno le ghiandole emolinfatiche piuttosto grandi, con un diametro massimo che oscilla da $^1/_2$ cm. fino a 3 cm., con un colore rosso più o meno cupo, o giallo, ovvero screziato, con una consistenza poco minore di quella delle normali linfoglandule. La superficie di queste prime ghiandole si presenta alle volte finemente bernoccoluta o moriforme, e come vedremo, parlando della struttura di queste ghiandole, le sporgenze sono dovute ai follicoli che si spingono fin sotto la capsula elevandola a cupola.

Nella seconda stanno quelle ghiandole emolinfatiche che si possono senz'altro riconoscere come tali e distinguere dalle comuni linfoglandule.

Avvolte da tessuto adiposo appaiono quasi goccioline o sacchetti ripieni di sangue, il loro colore è rosso cupo, la superficie liscia, levigata, lucente, la consistenza così piccola che la sola pressione delle dita determina lo sfuggire del contenuto, come se si trattasse di un frammento di una vena, il diametro massimo oscilla da 1 mm. ad 1 cm., la forma infine è sferica od ovale. Non si tratta di ghiandole linfatiche congeste come qualcuno potrebbe obbiettare, perchè noi abbiamo osservato, che la coloritura è sempre più intensa e la quantità di liquido che geme qualora esse vengano tagliate maggiore di quello che non sia in una comune linfoglandula in congestione.

Esame microscopico.

L'esame microscopico delle ghiandole emolinfatiche dimostra come alle notate differenze macroscopiche corrispondono delle variazioni di struttura ben più importanti e profonde. Gli autori inglesi ed anglo-americani, pure ammettendo queste variazioni, le avevano tuttavia, come già abbiamo detto, riunite in uno od in due tipi schematici a seconda degli animali in cui li consideravano.

Noi li seguiamo per quanto si riferisce al cane; nell'uomo invece, non possiamo mantenere un tipo solo, dobbiamo anzi dire, che le diverse ghiandole emolinfatiche presentano tali varietà nella loro minuta fabbrica, da rendere impossibile una descrizione generale. Noi siamo stati per ciò obbligati a stabilire per lo meno sei forme differenti. Diciamo subito però che si devono ritenere le sei forme che descriveremo come altrettanti schemi prodotti dall'impressione che abbiamo avuto in seguito ad un gran numero di osservazioni. In fatto però, lo ripetiamo, le forme sono ben più numerose, costituite da una mescolanza dei diversi caratteri che hanno a noi servito nello stabilirle. In una comune descrizione, riuniremo quanto si riferisce al reticolo connettivo che forma l'impalcatura dell'organo.

1ª Forma (Fig. 1-2).

Le ghiandole che le appartengono vennero trovate in varie regioni, ed in individui di età diversa. Sono piccole, di consistenza notevole, di colore rosso. La capsula (*c*) è sottile ma non uniformemente in tutte le sue parti, è formata essenzialmente da fibre connettive disposte quali parallelamente e concentricamente all'asse, quali variamente intrecciate. Si trovano delle fibre elastiche, ma sono scarse.

La sostanza propria si può dividere in zona corticale e zona midollare.

La zona corticale è piuttosto sottile, se la consideriamo, sia rispetto a quella delle comuni linfoglandule, sia rispetto alla zona midollare la quale è piuttosto estesa.

Dalla capsula si distaccano dei setti essi pure fibrosi e piuttosto esili che, penetrando nella zona corticale del parenchima, la dividono in tante loggie o concamerazioni di varia forma e grandezza. Queste possono essere regolarmente tondeggianti od ovali col diametro maggiore rivolto parallelamente alla capsula e si possono dividere in due classi, per quanto riguarda la loro grandezza e struttura.

Le più piccole, sono in numero maggiore, e si trovano sia alternate variamente con le altre, sia disposte in serie da una parte della periferia del ganglio.

Esse contengono ognuna un nodulo (*n*) formato di linfociti più o meno stipati con nucleo molto grande e protoplasma scarsissimo. Attorno a questi noduli vi è un seno linfatico (*s*) simile in tutto a quello delle linfoglandule comuni.

Le loggie più grandi sono in minor numero e contengono un tessuto reticolare a maglie piuttosto grosse in cui si trovano i linfociti. Questi linfociti formano dei noduli (n^1) circondati da un seno periferico attraversato da fibre e da cellule connettive che costituiscono un reticolo fissato da una parte alla superficie interna della capsula ed alle trabecole che distaccandosi da essa delimitano le loggie, e dall'altra alla periferia

dei noduli considerati. Nel seno, vi sono elementi di varia natura:

1°) Linfociti comuni.

2°) Cellule di dimensioni piuttosto grandi munite di nucleo tondeggiante od ovale o polimorfo a reticolo cromatinico ben evidente. Tale nucleo è spesso schiacciato verso la periferia del corpo cellulare il cui protoplasma è ialino, trasparente, piuttosto abbondante e contiene dei granuli che si colorano intensamente con l'eosina. Questi granuli non sono altro che globuli rossi frammentati più o meno minutamente, spesso poi vi sono dei globuli rossi affatto integri e normali. Tanto i frammenti che i globuli interi possono trovarsi in numero scarso sparsi nel protoplasma, ma più spesso sono assai numerosi, da 15 a 20, sono stipati fra di loro in modo da mascherare perfino il nucleo della cellula che li ha fagocitati, ed impartiscono così alla cellula, sotto l'azione dell'eosina, una colorazione rosea più o meno caratteristica a seconda che meno o più alterati sono i corpuscoli rossi inglobati. Inoltre vi possono essere dei granuli di pigmento.

3°) Globuli rossi liberi, mai nucleati.

4°) Globuli rossi alterati nella forma e nel modo di assumere le sostanze coloranti od in via di frammentarsi.

5°) Granuli di colore giallastro pallido o giallo oro, forme intermedie fra il globulo rosso ed il pigmento.

6°) Granuli di pigmento più o meno minuti di colore bruno scuro o nero, alle volte liberi, alle volte riuniti in ammassi di dimensioni più o meno grandi.

Il tessuto reticolare sia di queste formazioni nodulari, sia dei seni che le circondano, sostiene dei vasi sanguigni relativamente assai grandi, pieni di sangue.

La parete di questi vasi differisce così da quella delle arterie come da quella delle vene ed è ridotta al semplice endotelio, ben visibile specialmente per i nuclei molto allungati che fanno ernia nel lume del vaso. Quindi questi vasi, se non sembrasse un controsenso, si potrebbero chiamare capillari giganteschi o seni sanguiferi.

La zona midollare è formata da cordoni del solito tessuto adenoide separati fra di loro e dalle trabecole per mezzo di seni midollari molto sviluppati, in cui si trovano quegli stessi elementi che abbiamo descritto più sopra. Questi cordoni sono una diretta continuazione dei noduli corticali. Nella zona midollare sono poi frequenti i vasti seni sanguiferi (Fig. 2) il cui diametro può essere perfino di 100-300 μ, seni limitati da uno strato endoteliale cui fa seguito, procedendo verso la periferia, un fitto involucro di tessuto adenoide ed infine un nuovo strato endoteliale identico agli altri descritti. Nei casi in cui questo strato fa difetto, il tessuto adenoide si continua direttamente con quello dei seni midollari od anche dei cordoni.

2ª Forma (Fig. 3).

Le ghiandole che le appartengono si trovano promiscuamente in tutte le regioni.

Hanno colore roseo e superficie totalmente o parzialmente mammellonata.

La capsula (*c*) ora sottile ora spessa è fatta di fibre connettive ed elastiche, cui s'aggiungono delle fibrocellule muscolari liscie, non disposte in modo da formare un vero strato, ma variamente distribuite e disperse.

La sostanza propria (*p*) della ghiandola è ancora divisibile in una zona corticale ed in una midollare, ma il limite non è più tanto netto.

Dalla superficie profonda della capsula partono delle esili trabecole poste a distanza variabilissima le une dalle altre, e non esistono setti delimitanti loggie.

La zona corticale è data da una benda di tessuto adenoide dove i linfociti si possono addensare maggiormente a formare dei noduli, che però sono raramente numerosi e sempre molto piccoli. Questi noduli, col seno angusto che li circonda, spostandosi verso la capsula determinano in essa la formazione di nicchie, cui corrispondono all'esterno le eminenze mammellonate descritte. Dove non esistono queste nicchie, il seno che

separa la sostanza corticale dalla superficie interna della capsula, è invece notevolmente ampio.

La sostanza corticale può essere limitata verso il seno da una membrana endoteliale.

Il seno (*s*) contiene i soliti elementi fissi, che costituiscono il reticolo nelle maglie del quale stanno gli stessi elementi descritti a proposito della prima forma.

La zona midollare è data da un sistema di cordoni di tessuto adenoide, rivestiti da endotelio, che s'incrociano variamente fra di loro formando una rete a larghe maglie occupate alla loro volta dal solito reticolo connettivo che contiene elementi uguali a quelli contenuti nel seno periferico. Lungo l'asse dei cordoni midollari decorrono dei vasi sanguigni, la cui parete è ridotta al semplice endotelio, cosicchè essi ed il relativo cordone si possono considerare come vasi sanguiferi la cui parete, interamente connettiva, si è trasformata in tessuto adenoide.

3ª Forma.

In questo gruppo abbiamo riuniti dei ganglii macroscopicamente e microscopicamente uguali a quelli compresi nelle due forme descritte, dai quali differiscono solo perchè in mezzo al tessuto loro proprio stanno delle cellule adipose isolate o riunite a gruppi, separati gli uni dagli altri da tessuto adenoide. A questo proposito possiamo anche osservare che, gruppi analoghi di cellule adipose, abbiamo potuto vedere in ghiandole linfatiche a tipo normale sparsi in un'area circoscritta della sostanza midollare, ma non riuniti in lobuli.

La presenza di queste cellule adipose fu da noi riscontrata nelle linfoglandule di parecchi individui, in varie regioni del corpo ed anche in embrioni, specialmente in quelle situate in vicinanza del pancreas.

4ª Forma (Fig. 4).

Queste ghiandole emolinfatiche, sono piccole e macroscopicamente simili alle altre.

La capsula (*c*) è piuttosto spessa, formata in gran parte da fibre muscolari liscie cui stanno unite delle fibre connettive. Da essa si distaccano delle trabecole, alcune scarsissime ma molto grandi hanno una struttura identica a quella della capsula, altre molto più numerose ma esilissime sono composte prevalentemente di tessuto connettivo. Un seno periferico (*s*) continuo e larghissimo (150-200 μ), attraversato dalle trabecole e contenente globuli rossi interi o frammentati, pochi linfociti ed i soliti elementi più volte ricordati, separa la capsula dalla sostanza propria (*p*), la quale non si può dividere in corticale e midollare perchè la sua costituzione si mantiene ovunque uniforme.

Vi sono in questa sostanza propria degli ammassi di tessuto adenoide che solo in rari casi verso la periferia possono considerarsi come noduli formati da linfociti giovani, fortemente stipati e colorabili, mentre nel resto hanno le forme più diverse e s'intrecciano variamente in tutto lo spessore dell'organo. Essi sono separati gli uni dagli altri e dalle trabecole, per mezzo di seni identici al seno sotto capsulare di cui presentano gli stessi elementi. Dei vasi, alcuni presentano tutte le loro pareti, altri, molto più grandi, sono delimitati dal solo endotelio.

5ª Forma (Fig. 5).

A questo gruppo appartengono quelle ghiandole emolinfatiche le quali anche a prima vista si possono riconoscere come tali con maggiore certezza, poichè la superficie loro è liscia, lucente, e la coloritura intensamente rossa. Questo fatto dipende da ciò che sotto la capsula si incontrano dei seni molto ampi nei quali circola il sangue in tale quantità da dare, specialmente alle ghiandole emolinfatiche di minime dimensioni, l'aspetto di grumi di sangue circondati di grasso.

La capsula (*c*), abbastanza sottile, è costituita quasi esclusivamente di fibro-cellule muscolari liscie e di poche fibre connettive delle quali alcune di natura elastica.

Da questa capsula partono delle trabecole in parte muscolari ed in parte connettivo-elastiche, le quali attraversando il seno periferico si dirigono nel parenchima dell'organo che attraversano in varie direzioni.

Il seno periferico (*s*) è continuo, piuttosto largo, attraversato dalle trabecole e da scarse fibre connettive che si distaccano dalla superficie interna della capsula, e contiene del sangue, ma in mezzo a numerosissimi eritrociti non mancano cellule globulifere e pigmentifere, nè globuli bianchi, i quali si trovano in proporzioni maggiori che non nei vasi sanguigni.

Il parenchima (*p*) dell'organo non è divisibile in due sostanze, ma è costituito unicamente ed uniformemente di cordoni di tessuto adenoide i quali s'intrecciano a formare una rete a larghe maglie in tutta la ghiandola, eccezione fatta per la periferia, dove si dispongono parallellamente al seno periferico. Questi cordoni, oltre al reticolo connettivo ed ai linfociti contengono scarsi globuli rossi, cellule pigmentifere e globulifere. Le maglie che risultano dal loro intrecciarsi sono limitate da endotelio ed in esse scorre come nel seno periferico del sangue congiunto con altri elementi.

Quindi queste ghiandole emolinfatiche potrebbero parere accumuli di tessuto linfoide interrotti dalla presenza di vasi grossi e numerosi limitati da un solo endotelio.

Ma un fine reticolo che appare talvolta attraverso a questi spazi sanguigni dissipa tale dubbio e ci indica come i supposti vasi non siano che i seni della ghiandola.

Anche dei veri e propri vasi, sono naturalmente presenti. Le arterie penetrano nel ganglio con tutte le loro tonache, anzi si arricchiscono di fibre muscolari che dipendono dalla capsula attraversata. Però subito dopo, nell'interno del ganglio fra le fibre muscolari, cominciano ad infiltrarsi dei linfociti, le fibre muscolari si vanno staccando dalle pareti vasali e riunite a cordoni attraversano il ganglio come quelle provenienti direttamente dalla capsula, ed il vaso limitato ormai dal solo endotelio si apre nei seni sanguigni descritti.

6ª Forma (Fig. 6).

Le ghiandole appartenenti a questo gruppo, sono estremamente rare, noi ne abbiamo trovate saltuariamente nelle varie regioni ma non ci pare di poterle considerare come costanti.

Esse hanno una capsula (*c*) tessuta di fibre connettive e di fibre muscolari liscie che appaiono disposte in due strati, uno più superficiale, quasi esclusivamente connettivo, uno più interno quasi prettamente muscolare.

Le trabecole che si staccano da essa, si immettono direttamente nell'organo che percorrono, e diciamo direttamente perchè questa forma ha di caratteristico, la mancanza di un seno periferico sia linfatico che sanguigno.

Non esiste separazione della sostanza propria (*p*) nelle due zone classiche, essa appare formata da tessuto adenoide stipato in tutto il ganglio. Vi si osservano però, tanto verso la periferia che nell'interno, dei piccoli ammassi tondeggianti a struttura ben definita. Tutt'attorno essi presentano un anello denso di linfociti che per la grande colorabilità del loro nucleo appaiono essere elementi giovani; al centro invece insieme con scarsi linfociti presentano una sostanza che pare a tutta prima amorfa, ma in realtà contiene delle grandi cellule più chiare con nucleo pallido, cellule che contengono globuli rossi interi o frammentati e pigmento. Tra queste formazioni singolari, i linfociti si dispongono a cordoni poco nettamente distinti, intrecciati fra di loro e separati da spazi contenenti oltre al reticolo connettivo anche i soliti elementi più volte descritti.

I vasi, numerosi, hanno la parete muscolare molto ispessita e ad essa fanno capo o da essa si staccano i cordoni di fibre muscolari che inserendosi alla capsula attraversano tutto lo spessore dell'organo.

Come si vede dalla descrizione che abbiamo dato delle ghiandole emolinfatiche nell'uomo, noi conosciamo un carattere a

tutte comune e che come tale serve a differenziarle in un modo chiaro e preciso dalle comuni linfoglandule: la presenza di cellule globulifere e pigmentifere. Oltre a questo primo che ci è servito come punto di partenza per spiegare la funzionalità delle ghiandole emolinfatiche, esse ne posseggono un secondo che è con quello in rapporto, cioè la presenza di seni sanguiferi.

Esistono poi dei caratteri speciali di ciascun gruppo, sebbene quest'asserzione vada intesa in senso molto largo, data l'esistenza di molteplici forme miste.

Così se la presenza di fibrocellule muscolari liscie nella capsula, di noduli sporgenti verso la periferia del ganglio non può essere un carattere sufficiente per distinguere la prima dalla seconda forma, dobbiamo però ricordare che nella prima esistono due formazioni corticali, il che non succede nella seconda.

La terza forma è caratterizzata dalla presenza di cellule adipose; la quarta dalla mancanza di divisione tra sostanza corticale e midollare e dalla larghezza notevolissima del seno periferico, continuo, avente un contenuto speciale.

La quinta forma è contraddistinta dai vasti seni sanguigni che essa possiede, dai cordoni muscolari, dalla mancanza di divisione fra le due sostanze. La sesta infine dalla mancanza di seno periferico e dalle singolari sue formazioni nodulari.

Nella nostra descrizione, abbiamo spesso nominato il reticolo connettivo, che forma il sostegno della sostanza propria del ganglio. Quantunque anche questo presenti in diversi gruppi, delle varietà dipendenti dalla presenza o meno di fibre muscolari liscie o di fibre elastiche, e dal maggiore o minore suo sviluppo, tuttavia, anche perchè questo reticolo presenta una quasi assoluta rassomiglianza con quello delle comuni linfoglandule (21) ne daremo una breve descrizione.

Le fibre connettive partite dalla faccia interna della capsula, dalle trabecole e dalla tonaca avventizia dei vasi, vanno in-

trecciandosi variamente fra di loro sia nei seni che nella sostanza propria formando un vero reticolo.

Sopra di questo se ne applica un altro di cellule connettive poligonali o stellate, le quali si uniscono fra di loro per mezzo dei loro prolungamenti.

Con molta probabilità anche nelle ghiandole emolinfatiche il reticolo di cellule prevale su quello di fibre negli individui giovani e col progredire dell'età va atrofizzandosi mentre aumenta lo sviluppo di quello composto di fibre. A nostro avviso però quest'ultimo non viene come nelle linfoglandule ad acquistare con l'età un tale sviluppo da diminuire la parte funzionante della ghiandola, ma si mantiene sempre piuttosto limitato.

Cane.

Nel *canis familiaris*, trovammo normalmente delle ghiandole emolinfatiche, presso a poco nelle stesse regioni in cui le trovammo nell'uomo e specialmente sul grande epiploon, in vicinanza del pancreas, sulle due curvature del ventricolo e, abbondanti, sulle vene anonime, immediatamente sotto alla forchetta sternale. Alcune sono piccole come la capocchia di uno spillo, altre più grandi di un pisello, la forma è lenticolare, tondeggiante ed ovale, il colore, rosso più o meno intenso, giallo con venature rosse, ecc.

Nell'uomo, dalla molteplicità degli aspetti con cui si presentavano le sezioni delle ghiandole emolinfatiche, siamo stati costretti a scinderle a scopo di chiarezza in alcuni gruppi secondo i caratteri maggiormente differenziali.

Nel cane, non crediamo sia necessaria questa suddivisione, poichè quantunque le ghiandole emolinfatiche del cane, presentino esse pure delle differenze nella loro minuta struttura, tuttavia queste non sono tali da impedire una descrizione unica.

La capsula che involge le ghiandole emolinfatiche, più o meno spessa nei diversi esemplari e nelle diverse parti dello stesso esemplare, è formata da tessuto connettivo, da scarsis-

sime fibre elastiche e da fibre muscolari, le quali pure possono essere più o meno abbondanti, formare o no un vero strato muscolare od anche mancare. La compattezza della capsula non è molto notevole, qua e là è infiltrata da linfociti, e si osserva spesso anche il fatto che fra le fibre rilassate si trovino spazi pieni di sangue che non si possono confondere con vasi.

Dalla capsula si distaccano delle trabecole che penetrano nell'interno della ghiandola e che hanno una costituzione identica a quella della capsula. Da queste trabecole partono fascetti di fibre connettive con scarsi elementi elastici, che intrecciandosi variamente e ricoprendosi di cellule connettive, come succede nelle comuni linfoglandule, formano lo stroma connettivo dell'organo; inoltre dalle trabecole e dalla tonaca esterna dei vasi partono dei cordoni muscolari che solcano tutto il parenchima.

Sotto alla capsula si estende il seno periferico continuo, limitato da cellule, attraversato dal reticolo e contenente globuli rossi in grande quantità, globuli bianchi, cellule globulifere e pigmentifere come particolareggiatamente abbiamo descritto nell'uomo.

La sostanza propria può essere tutta omogeneamente disposta in cordoni variamente intrecciati fra di loro in modo da costituire una rete a larghe maglie. Queste maglie, veri seni centrali, sono costituite identicamente al seno periferico col quale comunicano.

Alle volte la sostanza linfoide presso la periferia si raggruppa a forma di veri noduli, la cui presenza non è costante e che possono essere disposti in una o due serie, più o meno continue. Questi ammassi che corrispondono ai *germ-centres* degli autori inglesi sono generalmente molto più colorabili alla periferia dove il tessuto linfoide è più compatto e contiene degli elementi giovani od in mitosi.

Inoltre, come abbiamo descritto nell'uomo, si possono osservare dei vasi sanguigni di grandi dimensioni, la cui parete è ridotta al semplice endotelio.

Questa descrizione sommaria non è certamente applicabile a tutte le ghiandole emolinfatiche del cane perchè le variazioni di struttura possono essere abbastanza notevoli; ma quello che è essenziale e che caratterizza questi corpi distinguendoli dalle linfoglandule è la presenza di seni sanguigni, cellule globulifere ripiene di sangue e di pigmento riunito in ammassi o libero, sia nei seni che nel tessuto proprio dell'organo.

Coniglio.

Swale Vincent e Spencer Harrison nel lavoro sopra citato dichiarano di avere inutilmente cercato le ghiandole emolinfatiche nel coniglio.

Siccome noi abbiamo trovati alcuni di questi corpi, nella regione pancreatica, compenetrati nel tessuto stesso del pancreas, così credemmo bene farne un cenno il più breve possibile per evitare inutili ripetizioni. Si presentavano come piccoli corpicciuoli di color rosso scuro, grandi come un grano di miglio o poco più.

La capsula spessa è molto ricca di fibrocellule muscolari liscie e manda nell'interno del ganglio delle trabecole pure ricche di elementi muscolari. La sostanza linfoide, non formando dei veri noduli, si dispone in cordoni variamente anastomizzati. Fra questi cordoni, la capsula e le trabecole e fra i cordoni stessi vi sono dei seni ripieni di corpuscoli rossi, fra cui non mancano le cellule globulifere e pigmentifere e pigmento libero che si trova pure nel tessuto linfoide.

FUNZIONE.

Dopo aver considerato le ghiandole emolinfatiche sotto il punto di vista anatomico ed istologico, abbiamo voluto, sempre per consiglio del prof. Fusari, ricercarne il valore funzionale, pensando che degli organi così costanti nella loro presenza e, come abbiamo dimostrato, così regolari nella loro distribuzione, dovessero necessariamente rappresentare una parte importante nell'economia animale.

L'esame istologico è da solo sufficiente a dimostrare come in queste formazioni si manifestino due attività, di cui una si riferisce alla produzione di globuli bianchi e l'altra è in relazione coi corpuscoli rossi del sangue.

Quanto alla prima, la presenza in seno al parenchima ghiandolare di quei centri germinativi in cui si palesano abbondanti i leucociti giovani e le mitosi dei leucociti stessi, ci indica come le ghiandole emolinfatiche siano sede di una produzione di globuli bianchi; quanto alla seconda, gli studi dei varii autori citati, fondati su ragionamenti di carattere induttivo e su osservazioni di natura puramente istologica, condussero a risultati discordi, lasciando la questione completamente insoluta.

Nel mese di maggio dell'anno scorso, noi annunziavamo all'Accademia di Medicina di Torino (1), di avere intrapreso una serie di esperienze per accertare l'importanza che possono avere questi organi in determinate condizioni dell'organismo. E siccome la presenza di un numero straordinario di cellule globulifere e pigmentifere e di una grande quantità di sangue poteva accennare ad una funzione ematolitica delle ghiandole emolinfatiche, così noi coll'asportazione della milza e colla somministrazione di sostanze ematolitiche, abbiamo voluto eccitare l'attività di tali organi, sia sopprimendo la parte che normalmente presiede a questa funzione (Koelliker, Klein, Quinke, ecc.) sia procurando artificialmente una quantità abnorme di globuli rossi alterati, i quali dovessero conseguentemente venire eliminati sotto forma di pigmento.

Le ricerche che formano l'oggetto del nostro lavoro, furono condotte sopra dodici animali; dapprima su conigli, poi esclusivamente su cani.

Abbiamo abbandonato il coniglio, anzitutto perchè gli autori inglesi ed anglo-americani che studiarono le ghiandole emo-

---

(1) E. Morandi e P. Sisto, « Sulle variazioni della struttura tipica delle linfoglandule ». Nota preventiva. (*Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, vol. VI, fasc. 5°, 1900).

linfatiche, asseriscono di non essere mai riusciti a trovarle nel *lepus cuniculus*, come nella *cavia cohaya* ed in altri animali.

È ben vero che noi abbiamo trovate delle piccole ghiandole emolinfatiche nella regione pancreatica, anzi completamente compenetrate nel tessuto pancreatico così di conigli splenectomizzati, che immuni da atti operativi, ma tuttavia, la loro relativa scarsezza, la difficoltà di riconoscerle ed altri coefficienti sfavorevoli, fra i quali non ultimo la poca resistenza organica, offerta dall'animale in questione, ci decisero ad abbandonarlo, per sceglierne un altro che sotto ogni rapporto fu più conveniente per noi.

I cani operati furono nove ed i risultati ottenuti, soddisfacenti, specialmente se si pensi che queste nostre esperienze si compievano in una stanza dell'Istituto Anatomico, dove per quanto grandi fossero le nostre cure, pure non si poteva evidentemente ottenere un'asepsi rigorosa.

Quanto alla tecnica operatoria, noi facevamo un taglio obliquo sotto all'ultima cartilagine costale sinistra e pressapoco a due millimetri a sinistra del margine laterale del *musculus quadratus abdominis* in modo da incidere i *musculi obliqui internus* ed *externus abdominis* ed il *musculus transversus*. Questo metodo, sebbene implicasse l'incisione di più strati muscolari, pure è stato da noi ritenuto più facile e conveniente di quello seguito dal Prof. Tizzoni, che consiste nel praticare la ferita a qualche millimetro a sinistra della linea alba, perchè esso è esente dal pericolo di recidere l'arteria epigastrica e di provocare così un'emorragia pur sempre nocevole. Gli animali spenectomizzati sopportarono sempre benissimo l'operazione e guarirono in media dopo brevissimo tempo.

Esperienza I.

Poniamo sul tavolo d'operazione un cane volpino, adulto, di 9 kg. di peso, e gli asportiamo la milza che si presenta d'aspetto normale. Dopo alcuni giorni siamo costretti a togliere una porzione dell'epiploon che sporge fuori della ferita in seguito ai movimenti dell'animale che ha disfatta la fasciatura e sciolta in parte la su-

tura. In breve tempo gli strati profondi cicatrizzano, e per ultima la ferita cutanea si richiude essa pure. 28 giorni dopo l'operazione si sacrifica l'animale.

Reperto macroscopico. — La ferita è completamente cicatrizzata, l'epiploon manca, come s'è detto, quasi tutto ed è ridotto ad una striscia sierosa inserita sulla *curvatura ventriculi maior*, mentre in parte ha contratto delle aderenze piuttosto intime col *peritonaeum parietale* lungo la linea della ferita. Altre aderenze intime si incontrano fra l'intestino ed il rene. Nel resto il *peritonaeum* è liscio e trasparente. Incontriamo delle ghiandole emolinfatiche:

1° Nel mediastino anteriore, direttamente applicate contro la *vena anonyma* ed avvolte in tessuto adiposo;

2° Nella *fossa axillaris* miste alle ordinarie linfoglandule che si trovano lungo il decorso del cordone vascolo-nervoso;

3° Nella regione pancreatica e precisamente sul foglietto esterno del *mesocolon transversum*, presso al margine inferiore del pancreas;

4° Nello spessore delle aderenze del peduncolo col *peritonaeum parietale*;

5° Nel *mesenterium* nei pressi della *radix mesenterii*;

6° Lungo i margini dell'*aorta abdominis*, direttamente applicate sovra di essa;

7° Sul *mesocolon sigmoidaeum* da una parte e dall'altra dell'*intestinum rectum* e nelle *pliche del Douglas*.

Complessivamente sono circa trenta i gangli raccolti, di dimensioni e forme assai varie, di colore rosso o giallo bruno, quali uniformi, quali screziati alla superficie loro e tali da ricordare all'aspetto macroscopico i corpi consimili, descritti come prodotti normali nel peritoneo del cane e da noi stessi notati in varie osservazioni.

Esperienza II.

Cane pomere dell'età approssimativa di 5-6 mesi, peso kg. 14. Procediamo rapidamente all'operazione, che l'animale sopporta benissimo.

Dopo 20 giorni si sacrifica l'animale e lo si sottopone all'autopsia.

Reperti macroscopici. — La ferita cutanea è guarita per prima intenzione, gli strati profondi sono completamente cicatrizzati. L'*Omentum maius* ha contratto qualche leggerissima aderenza col *peritonaeum parietale* lungo il tratto leso dalla incisione. Il fegato presenta un color rosso bruno assai spiccato; anche il pancreas ha

una tinta più rosea del normale. Il peduncolo pende nell'addome a lato della *curvatura ventriculi maior*. Il *peritonaeum* è dovunque liscio e trasparente.

Troviamo delle ghiandole emolinfatiche nelle regioni in cui le abbiamo trovate nella Esperienza I, di più:

1° Lungo la *vena lienalis* al confluente con la vena mesenterica inferiore. Esse hanno di caratteristico: le dimensioni (1-2 cm.), la forma ovale ed appiattita, la superficie granulare e bitorzoluta, il color giallastro dovuto all'adipe in cui si trovano immersi i gangli, interrotto da una venatura di color giallo bruno, ramificata variamente, molto più notevole nella porzione che corrisponde all'ilo;

2° Nei dintorni dell'arteria e della vena renale.

Tutte le ghiandole emolinfatiche incontrate in questa autopsia sono, all'infuori di quelle di cui abbiamo notati i tratti caratteristici, simili fra di loro, per il color rosso cupo, giallo bruno o screziato, per la forma sferica in quelle di dimensioni minori, allungata ed appiattita in quelle maggiori, per il volume vario fra quello di una capocchia di spillo e quello di una piccola fava, infine per la loro consistenza dura ed elastica. Ne abbiamo raccolte e sottoposte all'esame microscopico oltre cinquanta.

Esperienza III.

Cane volpino, dell'età approssimativa di 2 mesi e del peso di 5 kg. Gli asportiamo la milza e dopo 25 giorni dall'eseguita operazione lo sacrifichiamo.

Reperti macroscopici. — Ferita cutanea guarita per prima, mancano aderenze fra l'*omentum majus* ed il *peritonaeum parietale* e fra il peduncolo fluttuante nella cavità addominale e lo stesso *peritonaeum* che è dovunque perfettamente normale. Troviamo delle ghiandole emolinfatiche nelle solite regioni descritte e notiamo che quelle nel caso precedente sulla *vena lienalis* hanno anche qui dei caratteri identici. Qualcuna ne troviamo nella *regio sublingualis*.

Esperienza IV.

Cane volpino, adulto, del peso di 9 kg. Sopporta bene l'operazione e viene ucciso 45 giorni dopo di essa. Per alcuni giorni consecutivi, prima di sacrificarlo, abbiamo sottoposto l'animale ad iniezioni ipodermiche di acido pirogallico sciolto in acqua, allo scopo di produrre una intensa ematolisi che richiedesse per se stessa un aumento nell'attività funzionale degli organi ad essa adibiti. Le

vasto. Questa benda (Fig. 7 *p*), in cui ai linfociti piuttosto stipati, si mescolano in numero più o meno grande i globuli rossi e le cellule fagocitanti, in alcuni punti lascia luogo a formazioni nodulari, tondeggianti od ovali, in cui i leucociti giovani si stipano alla periferia, alle volte a formare un cerchio completo attorno al nodulo, alle volte una figura a ferro di cavallo colla concavità rivolta verso il centro della ghiandola, colla convessità rivolta verso la capsula; in questi noduli appaiono dei linfociti in cariocinesi, i quali, pare, si riproducano nel centro del nodulo germinativo, e poi si portino verso la periferia, dove i linfociti giovani si stipano. Nella parte midollare i linfociti si uniscono nei soliti cordoni separati fra di loro da vasti seni.

Negli animali, in cui oltre alla splenectomia, furono somministrate delle sostanze ematolitiche, il tessuto linfoide appare sempre più ridotto, i noduli germinativi si fanno scarsissimi; e tutto l'organo appare come formato da piccoli accumuli linfoidi (Fig. 8 *p*) immersi nei seni (Fig. 8 *s*), in cui, fra le maglie connettive appaiono numerosi globuli rossi interi o frammentati, pochi globuli bianchi e abbondantissime cellule globulifere e pigmentifere.

Quanto alle cellule giganti, che fra gli autori inglesi alcuni descrivono, altri negano, noi possiamo dire che su un migliaio di sezioni di ghiandole emolinfatiche di uomo e di cane, mai riuscimmo a vederne una sola; come mai vedemmo globuli rossi nucleati.

Abbiamo detto che negli animali splenectomizzati anche le ghiandole linfatiche presentavano delle alterazioni macroscopiche riferentisi specialmente al volume aumentato e alla colorazione più cupa.

Queste condizioni, esagerate ancora quando noi per aumentare l'ematolisi siamo ricorsi all'iniezione di sostanze venefiche, trovano la loro spiegazione nell'esame microscopico. Infatti le ghiandole linfatiche in questi animali, presentano i noduli corticali assai facilmente colorabili, e molto compatti, con figure mitotiche.

I seni, così corticali che midollari, sono spesso gremiti di pigmento, sia ancora contenuto nella cellula inglobante, sia libero. Il fatto che noi troviamo il pigmento e non i globuli rossi in tutti i loro stadii di disgregazione potrebbe indicare come questo pigmento probabilmente, non si sia formato in sito in virtù del metabolismo degli elementi che intervengono a costituire la normale linfoglandula, ma sia stato in essa trasportato.

L'ipertrofia delle ghiandole linfatiche è consecutiva all'esagerata loro funzione come organi produttori di globuli bianchi, esagerata funzione prodotta dalla mancanza della milza, uno dei cespiti più attivi di produzione di linfociti.

L'intensità della colorazione delle ghiandole linfatiche è data dalla presenza dei pigmenti, i quali provenendo coi vasi all'ilo della ghiandola si fermano prevalentemente nella sostanza midollare, in modo che per trasparenza nella parte corrispondente all'ilo, questa appare alquanto più bruna.

Abbiamo riferito più sopra gli studii di vari autori sopra i risultati della splenectomia e della trasfusione sanguigna.

Questo abbiamo fatto perchè noi pensiamo che i corpi splenici descritti da Tizzoni, Foà, Eternod, Griffini ed altri, non siano che ghiandole emolinfatiche, e che tali, almeno in parte, siano le linfoglandole, contenenti cellule globulifere, di Gabbi, Müller, Maffucci e Cordua.

Infatti: Le ricerche del Foà, come già abbiamo detto, dimostrarono che i noduli splenici del Tizzoni possono trovarsi sulle sierose addominali e particolarmente sul grande omento e sull'epiploon gastrosplenico indipendentemente affatto da qualsivoglia alterazione della milza, e che i cosidetti noduli splenici costituiscono formazioni normali che si trovano in compagnia della milza ordinaria.

Stabilito quindi che i pretesi noduli splenici sono un prodotto normale, se noi consideriamo le regioni in cui essi secondo Tizzoni si trovano e le regioni in cui si trovano le ghiandole emolinfatiche, vediamo che tali regioni coincidono

pressochè esattamente. Farebbe eccezione il foglietto parietale del grande epiploon, in cui abbiamo trovato rare ghiandole emolinfatiche; ma il Foà ha dimostrato come possano o meno normalmente esistere i noduli splenici in questa regione.

Come la disposizione topografica, così l'apparenza macroscopica e l'esame microscopico ci rivelano ancora l'identità in questione.

Quanto agli altri autori, il Gabbi, che dimostrò le cellule globulifere nelle linfoglandule normali, dice di essersi servito di ghiandole linfatiche arrossate, come le emolinfatiche, di cui presentavano pure i caratteri microscopici.

Il Cordua ed il Maffucci ritengono che le ghiandole linfatiche acquistino un potere ematolitico in seguito a trasfusioni sanguigne, e lo dimostrano colle ghiandole della regione retrosternale e giugulare, e noi in quella regione abbiamo dimostrato esservi numerose ghiandole emolinfatiche di struttura uguale a quelle degli Autori citati.

Abbiamo visto come l'esame puramente istologico avesse indotto alcuni Autori inglesi ed anglo-americani, ad attribuire alle ghiandole emolinfatiche una probabile funzione ematopoetica, altri ematolitica.

CONCLUSIONI.

Le ghiandole emolinfatiche si trovano nell'uomo come anche nel cane, in qualunque età e con rigorosa costanza nelle regioni in cui si trovano le comuni linfoglandule, da cui si posson distinguere, macroscopicamente perchè in tesi generale più piccole e più rosse, microscopicamente per la presenza di cellule globulifere e pigmentifere e di seni sanguiferi.

Noi, visti i risultati delle nostre esperienze, possiamo concludere che le ghiandole emolinfatiche, mentre da una parte provvedono insieme con le comuni linfoglandule alla produzione dei linfociti, dall'altra hanno per iscopo di distruggere i globuli rossi alterati.

A questa nostra persuasione siamo giunti per varie ragioni:

1° Per la presenza di cellule globulifere contenenti globuli rossi in diversi e progressivi stadii di disgregazione, nonchè granuli di pigmento;

2° Perchè in seguito all'ablazione della milza, la quale nelle condizioni normali e nell'individuo adulto risponde alla funzione ematolitica appunto perchè essa possiede normalmente, come hanno dimostrato Koelliker ed Ecker, delle cellule globulifere, il numero di tali cellule si esagera straordinariamente nelle emolinfoglandule;

3° Perchè somministrando delle sostanze ematolitiche in animali preventivamente splenectomizzati le condizioni citate nel precedente paragrafo raggiungono una intensità imponente;

4° Perchè non siamo riusciti a trovare globuli rossi nucleati, nè cellule giganti che possano rivelare una funzione ematopoetica;

5° Perchè, sebbene colle iniezioni di acido pirogallico noi abbiamo provocato negli animali uno stato di anemia acuta abbastanza grave, trovandosi fin da principio traccie di pigmento ematico nelle urine (il che secondo le ricerche di Ponfick significa che più di un sessantesimo della massa totale del sangue era stata distrutta), non per questo abbiamo veduto destarsi nelle ghiandole emolinfatiche una attività ematoblastica analoga a quella che si manifesta nella milza allorquando dei gravi salassi rendono insufficiente all'ematopoesi il midollo delle ossa.

Torino, 18 Marzo 1901.

INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE

1. Heneage Gibbs, *Quart. Journ. of Micros. Science*, 1884, vol. XXIV.
2. W. F. Robertson, Lancet, 29 novembre 1890.
3. Clarkson, *British Medical Journal*, 25 july 1891.
4. Clarkson, « A text-book of Histology », 1896.
5. Swale Vincent and Spencer Harrison, *Journal of Anatomy and Physiology*, January 1897.
6. W. B. Drummond, *Journal of Anat. and Physiol.*, January 1900.
7. G. Tizzoni, « Sulla riproduzione della milza » (*Memorie della R. Accademia dei Lincei*, serie 3ª, vol. X, 1881.
8. P. Foà, « Sulla cosidetta riproduzione della milza » (*Società di Medicina e Chirurgia di Modena*, 1881).
9. G. Tizzoni, « Sulle milze accessorie e sulla neoformazione della milza per processi patologici della milza primaria » (*Memorie della R. Accademia dei Lincei*, 1882).
10. G. Tizzoni, « Nuove ricerche sulla riproduzione totale della milza ». Contribuzione sperimentale allo studio della funzione ematopoetica del tessuto connettivo (*Memorie della R. Accad. dei Lincei*, 1883).
11. L. Griffini e G. Tizzoni, « Studio sperimentale sulla riproduzione parziale della milza » (*Mem. della R. Accad. dei Lincei*, 1883).
12. L. Griffini, « Sulla riproduzione parziale della milza » (*Arch. per le scienze med.*, vol. VI, fasc. 3º, 1882).
13. P. Foà, « Contribuzione allo studio della fisiopatologia della milza » (*Lo Sperimentale*, 1883).
14. L. Griffini, « Contribuzione allo studio dello sviluppo dei nodi di milza nell'omento » (*Arch. per le Scienze med.*, vol. VII, n. 23, 1884).
15. A. Eternod, « Sur un cas de régénération de la rate à la suite de l'extirpation totale, chez le renard » (*Rev. méd. de la Suisse Romande*, 1885).
16. U. Gabbi, « Le cellule globulifere nei ganglii linfatici » (*Lo Sperimentale*, anno XL, tomo LVIII, 1886).
17. Müller, « Untersuch. über das Verhalten der Lymphdrüsen bei der Resorption von Blutextravas » (Recens. nel *Jahresbericht*, 1879).
18. Cornil, « Des altérations anatomiques des ganglions lymphatiques etc. » (*Journal de l'Anat. et de la Phys. norm. et pathol.*, 1878).
19. Maffucci. V. U. Gabbi, l. c.

20. Cordue, « Ueber die Resorption. Mechanismus von Bluterguasen », Berlin, 1877.

21. P. Sisto ed E. Morandi, « Contributo allo studio del reticolo delle linfoglandule » (*Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino*, 18 Novembre 1900).

Spiegazione delle Figure.

c - capsula; *s* - seno periferico; *sm* - seno midollare; *p* - parenchima; *v* - seni sanguiferi; *g* - guaina adenoide.

Fig. 1-2. — Sezione di ghiandola emolinfatica mesenterica d'uomo d'anni 24. 1ª forma.

Fig. 3. — Sezione di ghiandola emolinfatica mesenterica d'uomo d'anni 24. 2ª forma.

Fig. 4. — Sezione di ghiandola emolinfatica cervicale d'uomo d'anni 21. 4ª forma.

Fig. 5. — Sezione di ghiandola emolinfatica cervicale d'uomo d'anni 75. 5ª forma.

Fig. 6. — Sezione di ghiandola emolinfatica post-pancreatica di bambino d'anni 4. 6ª forma.

Fig. 7-8. — Sezioni di ghiandole emolinfatiche mesenteriche di cane sacrificato 45 giorni dopo la splenectomia e dopo abbondanti iniezioni di acido pirogallico.

Fig. 1

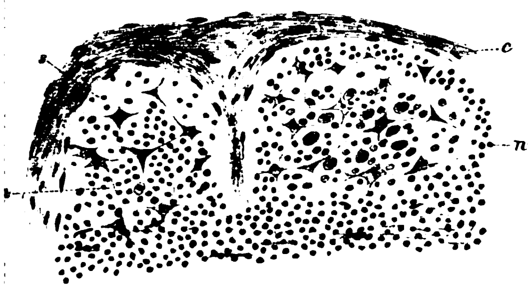


Fig. 2

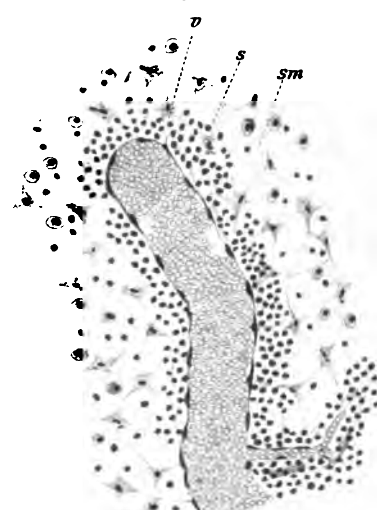


Fig. 3

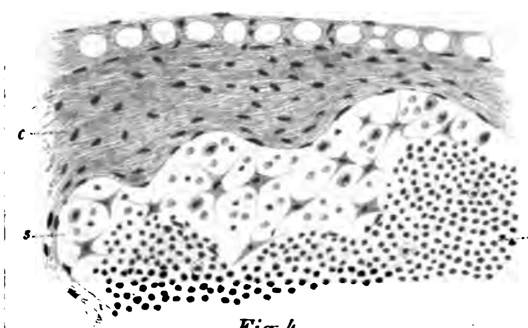


Fig. 4

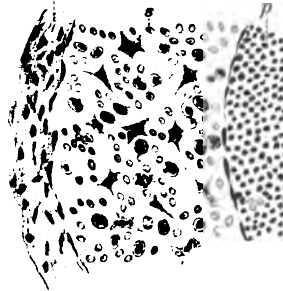


Fig. 5

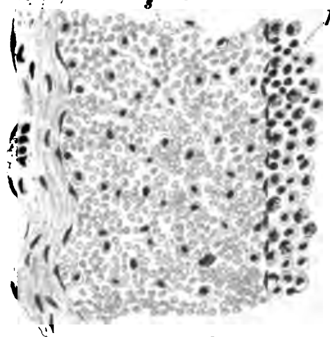


Fig. 6

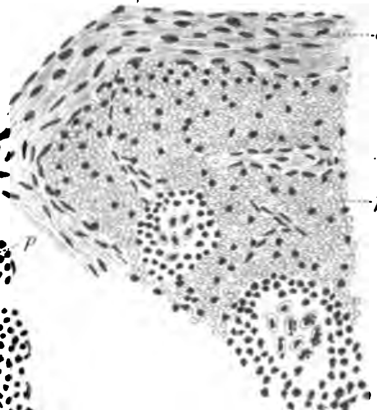
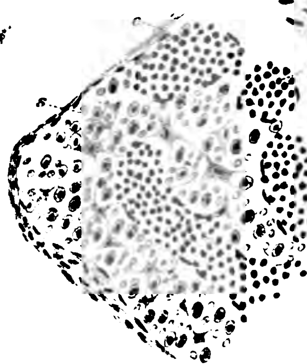


Fig. 8



Fig. 7



E. Morandi dis. — Lit. Salussolia, Torino

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 14

Clinica Oculistica della R. Università di Torino,
diretta dal Prof. C. Reymond.

ANGIOSARCOMA (PERITELIOMA) PRIMITIVO DELLA CORNEA

SVILUPPATOSI SOPRA CICATRICE CORNEALE

PER IL

Dott. **Arnaldo FUMAGALLI**
Docente in Oftalmojatria, ed assistente alla Clinica Oculistica.

(Tav. XV)

La rarità e l'importanza del caso mi spinsero a portare questo modesto contributo alla scarsissima letteratura dei tumori primitivi della cornea.

Difatti, per quanto io abbia cercato nella letteratura generale e speciale, non solo non ho trovato una varietà di tumore sarcomatoso della cornea simile a quello da me descritto, ma anche i pochissimi casi di tumori sarcomatosi descritti come primitivi della cornea (1) o non sono bene accertati nella natura loro istologica, o sono semplicemente neoplasie sviluppatesi sul limbus, e che invasero poi secondariamente la cornea. Fra questi il caso descritto da Gonin (1bis) sarebbe l'unico che più si assomiglia al mio, sia per la descrizione istologica, sia perchè la neoplasia si sviluppò dopo un trauma, sia perchè sembra che quella avesse il suo impianto esclusivamente sulla cornea. Ma manca la conferma anatomica di tale impianto, ed i veri rapporti della neoplasia colla cornea, non si poterono, così bene come nel mio caso, studiare, perchè fu asportata solamente la neoplasia, conservando il bulbo oculare.

Tutti gli autori poi, ritenendo i tumori primitivi della cornea rarissimi, o non ammettendoli nemmeno, accennano appena alla possibilità di sarcomi primitivi di questa parte del bulbo. E di tale opinione, per citare solo i più noti, sono Panas (2), Wecker (3), Haab (4), Schmidt-Rimpler (5), Fuchs (6), Alt (7), Michel (8), Saemisch (9), Norris-Olliver (10). — Il Lagrange (11) nel suo volume *Sur les tumeurs de l'œil* dice che « les *tumeurs* développées dans la cornée sont tellement exceptionnelles que ces exceptions mêmes paraissent « confirmer la règle ».

Parmi perciò giustificata la pubblicazione del caso seguente:

Sina Maddalena, di anni 52, di Moncalieri, si presentò all'Ambulatorio di questa Clinica Oftalmica il 2 gennaio 1900, per una grossa neoplasia epibulbare sporgente per circa un centimetro dalla rima palpebrale dell'occhio destro.

L'ammalata racconta che sette anni or sono fu colpita con una unghiata alla cornea dell'occhio destro, e che dopo poco cominciò a formarsi al centro della cornea stessa una macchietta che si fece più tardi rossa, aumentando in larghezza e spessore: tale aumento divenne rapido nei due ultimi mesi, e si aggiunse forte lacrimazione, con secrezione, alle volte, un po' sanguinolenta. Attualmente, aumentando i disturbi locali, la vista essendo completamente abolita, e non potendo nemmeno più chiudere bene l'occhio, si decise a presentarsi all'ospedale, dove venne senz'altro accolta.

La paziente in parola è una donna abbastanza robusta, che non ha mai avuto malattie di sorta, che ebbe 9 figli, dei quali 6 ancora viventi e sanissimi.

Niente nel gentilizio.

All'esame della parte si nota:

La rima palpebrale appare ingrandita per una massa neoplasica che sporge fra i bordi palpebrali. Ad un più minuto esame la congiuntiva palpebrale e della piega di passaggio appare normale, come normale è l'apparato lacrimale.

La congiuntiva bulbare invece è un po' iniettata, e questa iniezione è più accentuata in vicinanza del limbus, dove la congiuntiva stessa sembra anche leggermente ispessita.

Della cornea nulla è visibile, ed il suo posto è occupato da una

grossa massa neoplasica che su essa vi prende saldo impianto per una larga base, adagiandosi a guisa di testa di fungo sul limbus, dal quale però è tutt'attorno completamente separata. Tale massa neoplasica, di colorito in parte bianco grigiastro, in parte più bruno, bernoccoluta, di consistenza carnosa, facilmente sanguinante, ha un diametro massimo orizzontale di circa 25 mm. ed uno spessore approssimativo, al di sopra della cornea, di circa 1 cm., ed è più sviluppata e più sporgente nella metà interna. Cercando di smuovere la massa neoplasica, si muove con essa il bulbo oculare, per la salda e larga aderenza che essa ha colla cornea.

Da ultimo voglio notare che non si rileva alcun ingorgo dei gangli linfatici preauricolari o sottomascellari di destra.

Fatta la diagnosi di probabile epitelioma epibulbare, si propone senz'altro la enucleazione del bulbo, che accettata dall'ammalata, viene eseguita il giorno 4 gennaio, dissecando la congiuntiva bulbare il più lontano possibile dal limbus.

L'ammalata sorte dall'ospedale il 12 gennaio con solida cicatrice congiuntivale, e riveduta nel maggio di quest'anno, cioè circa un anno e mezzo dopo l'enucleazione, posso constatare il nessun accenno a ripetizione della malattia, mentre l'ammalata mi racconta di essere sempre stata benissimo di salute.

Il bulbo misurato subito dopo l'enucleazione presenta un diametro antero-posteriore di 25 mm. ed uno trasverso di 24 mm., dimensioni un po' superiori alle medie normali nella donna (12). Spaccato il bulbo con un taglio antero-posteriore, e passante per il mezzo della neoplasia, si nota che la neoplasia ha veramente la sua larga base d'impianto su tutta la superficie corneale, sporgendo ed adagiandosi sul limbus, per una estensione da 5 a 9 mm. Il suo diametro massimo orizzontale è di 26 mm., il verticale centrale di 10 mm., e la sua altezza sulla cornea varia dai 9 agli 11 mm.

Alla superficie di sezione presenta una parte esterna (rispetto al bulbo) di colorito bianchiccio, una centrale scura, come pigmentata, ed una interna grigiastra di aspetto più spugnoso (Fig. 3ª): qua e là anche ad occhio nudo, nella massa centrale, si notano punti emorragici. La cornea, anche macroscopicamente, appare ispessita ed invasa dalla neoplasia nei suoi strati anteriori. Niente di speciale nell'interno del bulbo, che appare in tutte le sue parti completamente normale.

Il bulbo viene fissato metà in liquido di Müller, e metà nella miscela Müller-formol., dalla quale, dopo accurata lavatura, viene passata ed indurita nella serie degli alcool, inclusa in celloidina e sezionata in senso antero-posteriore, parallelamente al diametro orizzontale del bulbo.

Dalla metà del bulbo fissata in liquido di Müller, al 2° ed al 4° giorno di sua immersione nel liquido stesso, asportai particelle di neoplasia, delle quali feci dilacerazioni in glicerina mista a soluzione fisiologica di cloruro sodico, dopo averle debolmente colorate con picrocarmino allungato.

Mi si resero così evidenti gli elementi isolati del tumore, svariati di aspetto, forma e dimensione, impigliati in una sostanza fondamentale trasparente e finamente granulosa, misti ad una grande quantità di globuli rossi. Di questi elementi la maggior parte hanno forma fusata con due prolungamenti opposti, od anche senza prolungamento alcuno, altri invece hanno forma irregolarmente poligonale con margini più o meno sinuosi, con 3 o più prolungamenti. Fra questi poi si trovano anche, ma più scarsi, elementi rotondi più o meno grossi. — Tutti questi elementi con abbondante protoplasma cellulare, non pigmentati, contengono uno o due nuclei piuttosto grossi od ovalari finamente granulosi, con evidente nucleolo. I prolungamenti cellulari sono in alcuni elementi lunghissimi e fini, in altri si biforcano alla loro estremità. In quanto al volume di tali elementi varia moltissimo; così per i piccoli elementi fusati il diametro longitudinale oscilla fra i 15 ed i 35 μ, compresi i prolungamenti, il diametro trasverso fra 9 e 12 μ. Per i grandi elementi fusati il diametro longitudinale raggiunge i 50 μ ed anche i 90 μ, compresi i prolungamenti, mentre il trasverso oscilla tra i 12 ed i 16 μ. Gli elementi poi rotondi hanno un diametro variante fra i 16 ed i 35 μ. È certo che la varietà di forma e di grandezza degli elementi cellulari ora descritti, può dipendere, come vedremo dallo studio ulteriore delle sezioni, oltrechè dalla loro età, anche dal maggiore o minore stipamento che in queste avviene di osservare.

L'esame microscopico a piccolissimo ingrandimento delle sezioni antero-posteriori della metà anteriore del bulbo, passanti per il bel mezzo della neoplasia e colorate con picrocarmino, carmino-alluminoso ed ematossilina, dimostra come essa neoplasia abbia la forma irregolare di una testa schiacciata di fungo, e sia addossata alla superficie corneale unita a questa per salde radici, mentre non ha alcuna aderenza col limbus sul quale solamente appoggia tutt'attorno. E si nota pur subito come la neoplasia sia formata di 4-5 grossi nodi, più o meno intensamente colorati, dei quali uno centrale è cosparso di piccoli cumuli di pigmento, divisi da cordoni di sostanza connettivale dello stesso aspetto della sostanza propria della cornea, e framezzati da gettoni di epitelio corneale proliferato e degenerato, epitelio che in massima parte riveste la superficie del tumore.

Sembra insomma che gli strati anteriori del tessuto proprio della cornea, sui quali si impianta la neoplasia, siano stati sollevati e divaricati dalla medesima nel suo rigoglioso sviluppo, spingendo alla periferia lo strato epiteliale, e distruggendo la elastica anteriore della quale non trovasi più traccia.

Osservando ora con ingrandimenti progressivi la cornea, si vede come questa fino alla metà del suo spessore sia trasformata in una specie di tessuto cicatriziale poco denso, mentre il restante del tessuto corneale presenta le sue fibre molto lasse e divaricate (Fig. 4ª, *a*). Normali si presentano la membrana di Descemet ed il suo endotelio.

La metà anteriore corneale sopradescritta è attraversata da numerosi vasi di neoformazione (Fig. 4ª, *c-c*) i quali sono il centro di piccole isole di elementi neoplasici, vasi che si fanno più grossi e con pareti meglio distinte giunti all'impianto dei noduli neoplasici sopradetti (Fig. 4, *c'-c'*).

Le piccole isole or ora accennate, osservate poi a forte ingrandimento, risultano costituite di elementi cellulari piuttosto piccoli, di forma cubica o rotondeggiante, con grosso nucleo, fortemente colorati, elementi neoplasici certamente giovani, e che si dispongono regolarmente in strati concentrici al netto

contorno endoteliale della esilissima parete dei numerosi vasi sopradetti, separati da questa da un sottilissimo alone di sostanza chiara omogenea, quasi non apprezzabile nei vasi più piccoli. Via via però che ci avviciniamo all'impianto della neoplasia sulla cornea, vediamo che tali vasi servono di base all'irradiarsi della neoplasia stessa, si fanno più grossi ed oltre conservare intatto, completo e ben distinto lo strato endoteliale dell'intima, presentano il connettivo avventizio della loro parete ispessito (Fig. 4ª, *c'*), alle volte ricco di fibre e nuclei ovali, alle volte di aspetto omogeneo, che si confonde insensibilmente col protoplasma delle cellule perivascolari. Osservato poi nell'insieme il tumore appare nelle sezioni costituito, come già dissi, da vari grossi nodi, nodi però che sono formati da ammassi di tubi e piccole isole neoplasiche tagliati in ogni senso, vari di forma e dimensione, e separati da aiuole di sostanza di aspetto omogeneo.

Questi tubi ed isole neoplasiche sono alla loro volta formati dall'aggruppamento di elementi fusati e rotondi, più stipati e più fitti nelle isole centrali e dove queste si impiantano sulla cornea, che non alla periferia del tumore. Questi elementi sono accumulati attorno a numerosi vasi che ci appaiono, sia in sezione verticale che longitudinale, al centro dei tubi e delle isole neoplasiche, e che ci dànno subito un' idea generale della struttura della neoplasia (Fig. 1ª).

Qualcuno di questi vasi conserva ancora in qualche punto una sottile tonaca muscolare, la massima parte invece l'hanno completamente perduta, e l'avventizia ispessita presenta nei vasi più grossi una evidente degenerazione di aspetto omogeneo, jalina, sparsa a globi irregolari nel suo spessore (Fig. 2ª, *a*).

Anche a mediocre ingrandimento vediamo che il limite esterno della parete di questi vasi è dovunque circondato da un ricco mantello o manicotto di cellule disposte in strati concentrici al contorno endoteliale da cui si dipartono a guisa di fitta raggiera (Fig. 2ª). Esaminando ora queste cellule nel loro decorso a più forte ingrandimento, vediamo che distribuendosi nel lasso connettivo che costituisce l'impalcatura dei nodi neo-

plasici, formano accumuli più o meno grossi a contorni irregolari, o cordoni più o meno sottili, abbandonano la forma spiccatamente cubica delle cellule perivasali del tumore, ed assumono invece forme e dimensioni differenti a seconda, come già dissi, del maggiore o minore stipamento che subiscono. — Verso la periferia del tumore poi, dove in alcuni punti è ben conservato in tutti i suoi piani lo strato epiteliale della cornea, al di sotto di questo strato, piccoli cumuli di questi elementi neoplasici sono innicchiati in un connettivo più spesso, che sembra formato dagli strati più anteriori del tessuto corneale spinto alla periferia, e nel quale si nota pure una marcata proliferazione di piccole cellule.

Questo connettivo più spesso divide pure sotto forma di tre grosse striscie, che partono evidentemente dal tessuto proprio della cornea, la neoplasia in tre parti ed in queste striscie abbondano vere lacune sanguigne limitate da un semplice strato di endotelio e ripiene di globuli rossi. Ho già sopra accennato a striscie di epitelio corneale che spinto alla periferia prolifera, e si insinua qua e là fra i nodi della neoplasia. Aggiungerò ora che è evidente, nelle sezioni, l'invasione delle cellule neoplasiche fra quelle dell'epitelio, distruggendole a poco a poco, dopochè queste ultime hanno subìta una evidente degenerazione idropica con tutte le sue fasi.

Alla periferia pure del neoplasma si notano poi zone emorragiche antiche e recenti più o meno vaste, che in alcuni punti si spingono fino al centro del tumore e che spargono il bruno loro residuo, minutamente frammentato, nei tessuti.

Anche microscopicamente la congiuntiva del limbus appare normale, solo un po' atrofica da un lato, forse per la pressione del tumore, con epitelio però sempre ben conservato. E noterò solo ancora fra tutte le altre parti del bulbo che appaiono normali, una bellissima e tipica *degenerazione cistica della retina*, descritta pel primo dall'Iwanoff, e fra noi dal Falchi (21).

Da questa succinta descrizione istologica risulta all'evidenza la diagnosi di *angiosarcoma primitivo della cornea*.

Salterò a piè pari tutte le critiche mosse a questa denominazione generica adoperata per la prima volta dal Waldeyer (13), e che diede origine ad una quantità di lavori per dividere sistematicamente gli angiosarcomi a seconda che la neoplasia originasse piuttosto da una tonaca che da un'altra dei vasi. I lettori di questo mio breve lavoro potranno trovare un'ampia descrizione sull'argomento sia nel classico lavoro del Kolaczeck (14), sia in quello più recente del Manasse (15). Al tumore da me descritto ho dato il nome di angiosarcoma perchè originantesi da vasi di neoformazione, chè se vorremo specificare meglio da quale tonaca vasale si sviluppi dovremo chiamarlo *sarcoma perivascolare* (secondo il Manasse), o meglio *peritelioma*, come avevano proposto già il Paltauf (16) e l'Hildebrand (17). Difatti è in questi vasi neoformati che ha luogo la massima proliferazione periteliale pura, senza cioè alcuna partecipazione dell'endotelio che si mostra sempre chiaramente inalterato.

Anche clinicamente la neoplasia da me descritta apparterrebbe agli angiosarcomi, i quali, come già aveva osservato il Kolaczeck e più tardi altri osservatori, presentano caratteri di benignità, hanno lento sviluppo, non dànno metastasi, non infiltrano i gangli vicini, e sono poco dolorosi: fatti tutti questi che abbiamo potuto constatare nel caso nostro. — Il fatto solo della loro benignità deve indurre il chirurgo specialista a fare per tempo una diagnosi microscopica, quando cioè la neoplasia è al suo inizio, e quando specialmente questa si sia sviluppata su una cicatrice vascolarizzata, e ciò col solo scopo di seguire una chirurgia conservatrice. — Nel nostro caso infatti se per tempo l'ammalata si fosse presentata allo specialista, quando cioè, come ella dice, la piccola macchietta bianca, residuo dell'unghiata, cominciava a farsi rossa e ad ingrandirsi, e si fosse potuto fare una diagnosi istologica, forse la nostra ammalata avrebbe potuto conservare il suo occhio.

A rendere particolarmente interessante il caso nostro, che,

per quanto io mi sappia, rappresenta l'unico caso ben accertato di *sarcoma primitivo della cornea*, si aggiunge il fatto che il nostro tumore si è sviluppato sopra una cicatrice. Questo fatto di interesse non solo dello specialista, ma anche del patologo generale, confermerebbe quanto già avrebbero trovato altri autori sullo sviluppo di neoplasie da cicatrici in altri organi (18): quanto avrebbe trovato l'Alfieri per un epitelioma primitivo della cornea (19), e quanto dice lo Ziegler (20) nel capitolo sull'etiologia dei tumori, che cioè « i traumi nel più largo « senso della parola possono essere cause occasionali della « proliferazione ».

BIBLIOGRAFIA

(1) Rumschewicht, « Ein fall von einem Hornhautsarcom » (*Arch. f. Augenheilkunde*, t. XXIII, p. 52).
Pagenstecher, Atlas, pl. 12. Citato da Gayet nel « Dict. encycl. des Sc. méd. », art. *Cornée*.
Panas, « Contribution à l'étude des tumeurs primitives de la cornée », Paris, 1887.
(1bis) Gonin, « Un cas de sarcome pigmenté de la cornée » (*Ziegler's Beiträge zur pathologisch. Anatom. und zur allgem. Pathologie*, Bd. XXIV).
(2) Panas, « Traité des maladies des yeux », Paris, 1894.
(3) Wecker, « Traité complet d'ophtalmologie », vol. 1°.
(4) Haab, « Trattato di anatomia patologica di Ziegler ». Parte speciale.
(5) Schmidt-Rimpler, « Manuale di oculistica ed oftalmoscopia ». Trad. italiana.
(6) Fuchs, « Manuale di Oftalmologia ». Trad. francese.
(7) Alt, « Compendium der normalen und pathologischen histologie des Auges ».
(8) Michel, « Lehrbuch der Augenheilkunde ».
(9) Saemisch, « Handbuch des gesammten Augenheilkunde », vol. IV.
(10) Norris and Olliver, « System of Diseases of the eye ».
(11) Lagrange, « Études sur les tumeurs de l'œil, de l'orbite et des annexes », 1893.
(12) Berger, « Anatomie normale et pathologique de l'œil », 1893.
(13) Waldeyer, *Virchow's Archiv*, Bd. LV.

(14) Kolaczeck, « Beiträge zur Geschwulstlehre » (*Arch. f. Klin. Chir.*, Bd. XVIII).
(15) Manasse, *Virchow's Arch.*, Bd. CXLII-CXLIII.
(16) Paltauf, « Ueber Geschwülste der Glandula carotica » (*Ziegler's Beiträge*, Bd. XI).
(17) Hildebrand, « Ueber das tubuläre Angiosarcom oder Endotheliom des Knochens » (*Deut. Zeitsch. f. Chir.*, Bd. 31).
(18) Boegehold, « Ueber die Entwickelung von malignen Tumoren aus Narben » (*Virch. Arch.*, vol. 80).
» Hauser, « Das chronische Magengeschwürsein Vernarbungsprocess, und dessen Beziehungen zur Entwikelung des Magencarcinom », Leipzig, 1883.
(19) Alfieri, « Un caso di epitelioma primitivo della cornea » (*Arch. di Ottalmolog.*, vol. V, fasc. 8-9).
(20) Ziegler, « Trattato di Anatomia patologica ». Parte generale.
(21) Falchi, « Ueber die Bildung cystenartiger Hohlräume im Gebiete der Retina » (*Graefe's Arch. f. Ophth.*, XLI, 4, S. 117).

Spiegazione delle Figure.

FIG. 1ª. — *a:* Vaso in sezione trasversa con degenerazione jalina dell'avventizia. L'endotelio dell'intima è evidentemente ben conservato. Il vaso è circondato da un ricco mantello di cellule neoplastiche. *Microfot.-Zeiss. Oc. 4 proiez. Obb. 3 mm. apocrom.*

FIG. 2ª. — Struttura d'insieme della neoplasia. Si vedono numerosi vasi in sezione verticale o longitudinale al centro delle isole neoplasiche. — *Microfot.-Zeiss. Oc. 4 comp. Obb. A.*

FIG. 3ª. — Aspetto del bulbo oculare spaccato nel mezzo con taglio antero-posteriore, e passante pel mezzo della neoplasia. — Rapporti della neoplasia colla cornea e col limbus. — *Disegno al naturale.*

FIG. 4ª. — Limite fra cornea e neoplasia.
a: cornea (sostanza propria).
c-c: vasi di neoformazione nel suo spessore.
c'-c': vasi con pareti più distinte, dai quali si irradia la neoplasia.
— *Microfot.-Zeiss. Oc. 4 comp. Obb. A.*

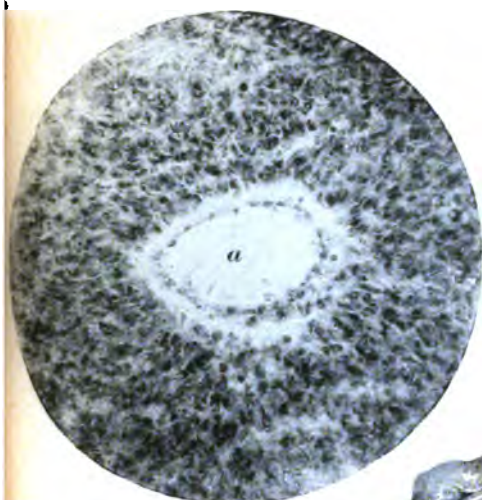


Fig. 1ª

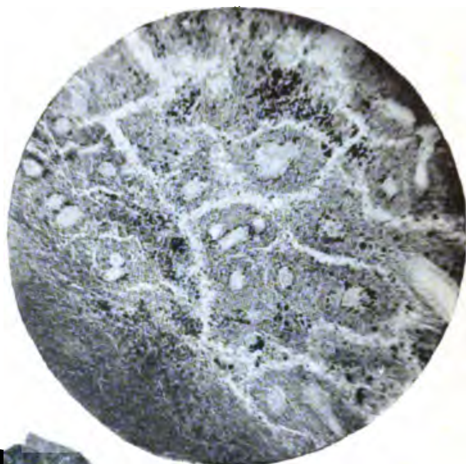


Fig. 2ª

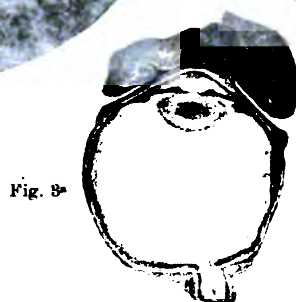


Fig. 3ª



Fig. 4ª

Eliotipia Molfese - Torino

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. – Vol. XXV. N. 15.

Prof. **Daniele BAJARDI**

CONTRIBUTO ALLO STUDIO CLINICO E ANATOMICO DELLA MACROGLOSSIA MUSCOLARE

(Tav. XVI)

È stato scritto e si ripete in tutti i trattati, compresi i più recenti, che la macroglossia congenita non è altra cosa che un tumore linfatico, o più precisamente un linfangioma diffuso della lingua. Le prime ricerche istologiche fatte da Virchow nel 1854 sopra un caso di macroglossia congenita avevano di fatto dimostrato che l'ingrossamento della lingua è dovuto principalmente a dilatazione dei vasi linfatici con iperplasia del connettivo interstiziale (1).

Secondo Virchow la macroglossia congenita sarebbe propriamente una specie di elefantiasi parziale, in cui il connettivo interstiziale notevolmente aumentato circonda delle piccole cavità, che contengono cellule linfatiche (2).

In questo concetto convennero, poco a poco, altri osservatori ed ora, dopo il classico lavoro di Wagner sui linfangiomi, tutti ammettono che la macroglossia non è che un linfangioma della lingua.

(1) R. Virchow, *Arch. f. pathol. Anatomie*, Bd. VII, S. 126.
(2) — « Pathologie des tumeurs », tome III, p. 293.

Però, se da una parte nessuno può negare ch'essa ha il più delle volte origine linfatica, è anche vero dall'altra che si sono osservate delle macroglossie congenite, le quali non dipendono nè da ectasia, nè da neoformazione di vasi linfatici. In queste ultime l'esame microscopico ha dimostrato che l'aumento di volume della lingua dipende talvolta da un aumento numerico degli elementi anatomici che la compongono (iperplasia), tal'altra da ingrossamento delle sue fibre muscolari (ipertrofia muscolare), oppure dall'insieme di questi due fatti. Queste forme ipertrofiche della macroglossia, così diverse per la loro struttura dalle forme linfatiche, o linfangiomatose, sono molto rare e poichè nei trattati, anche recentissimi, non se ne fa parola, o si accennano solamente per negarle, così mi permetto di passare in brevissima rivista quei pochi casi, che mi è stato possibile di raccogliere e di aggiungervi in fine una mia osservazione personale.

Il primo è stato comunicato da O. Weber nel 1854 in un lavoro pubblicato nello stesso fascicolo, nel quale si trova la prima osservazione di Virchow sulla macroglossia (1).

Weber ha esaminato due pezzi di una stessa lingua ipertrofica esportati da Wutzer. L'esame del primo pezzo aveva mostrato che si trattava di vera ipertrofia muscolare e di iperplasia del connettivo interstiziale. Nel secondo pezzo esciso pochi giorni dopo perchè la lingua era ricresciuta e sporgeva di nuovo dalle arcate dentali, egli credette di avere osservata una neoformazione di fibre muscolari. Però, ritornando più tardi su questo caso, egli ha dichiarato che questa neoformazione di fibre muscolari non doveva aver contribuito gran cosa al nuovo ingrossamento della lingua e che forse le fibre neoformate erano semplicemente una conseguenza del traumatismo, rappresentato dalla prima operazione: « .... und es « ist fraglich ob die gefundenen neuen jungen Muskelfasern « nicht bloss die Folge der Verletzung waren, wie ich nach « meinen neueren Erfahrungen über Muskelwunden glauben

---

(1) O. Weber, *Archiv f. pathol. Anatomie*, Bd. VII, S. 115.

« möchte » (1). Ad ogni modo l'esame istologico del primo pezzo ha messo bene in chiaro che l'ingrossamento della lingua era dovuto a ipertrofia muscolare e ad iperplasia del connettivo interstiziale. Leggendo la memoria originale di Weber non si trova fatta menzione di lacune, o di cavità linfatiche esistenti fra i fasci di fibre muscolari, ed è lecito ammettere che, qualora vi fossero state, non sarebbero sfuggite, anche se vuote, ad un osservatore così diligente.

Il secondo caso, studiato anch'esso coll'aiuto del microscopio, è quello pubblicato da Sédillot (2). Peccato che l'A., soverchiamente sobrio di dettagli nella sua descrizione, si sia limitato ad affermare che si trattava di una ipertrofia di tutti i tessuti della lingua e specialmente del tessuto muscolare.

Ancora nel 1854 troviamo registrato fra le osservazioni chirurgiche di Busch un altro caso di macroglossia senza compartecipazione dell'apparato linfatico (3). Un bambino di 6 settimane aveva un tumore della lingua formato da parecchie tuberosità, per cui non poteva chiudere la bocca. Le più anteriori di queste tuberosità erano state incise subito dopo la nascita e dalle incisioni non era uscito che sangue. Quando lo vide Busch, il lato sinistro era normale dalla base fino alla punta. Immediatamente al davanti di questa vi era un bernoccolo, che era grosso come una nocciuola e che si estendeva in basso fino all'attacco del frenulo. Alla sua destra se ne vedeva un altro, grosso quanto una noce, che era separato dalla parte posteriore della lingua mediante un solco circolare discretamente profondo e più all'indietro ancora ne appariva un terzo, grosso quanto un fagiuolo. Tutti tre questi bernoccoli erano coperti da mucosa normale fuorchè nella parte che sporgeva dalla bocca dove la loro superficie era ulcerata.

---

(1) O. Weber, v. Pitha u. Billroth, « Chirurgie », Bd. III, I Abth., 2 Heft, 1880, S. 322.

(2) Sédillot, *Gaz. des Hop.*, 1854, n. 26, p. 102 e *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1854, tome XXXVIII, p. 332.

(3) W. Busch, « Chirurgische Beobachtungen », 1854, S. 35-38.

Colla palpazione non era possibile decidere se fossero produzioni solide, o cistiche.

Escisione cuneiforme; sutura; guarigione. Le singole tuberosità erano circondate dal tessuto normale della lingua e la loro struttura non pareva diversa da quella propria della lingua. L'esame microscopico dimostrò che esse erano formate da innumerevoli fascetti muscolari, fra i quali stavano grossi cordoni di tessuto connettivo, con prevalenza ora di questi ed ora di quelli. La diagnosi anatomica era dunque quella di ipertrofia del tessuto connettivo e del tessuto muscolare limitata a singoli punti della lingua.

Secondo Weber, de Larabrie ed Helbing appartengono al gruppo delle vere ipertrofie altri casi descritti da Humphrey (1), da Rotinianz (2), da Günther (3) e da Lambl (4).

Nei lavori di Humphrey e di Günther, che io ho potuto consultare, non è fatto alcun cenno dell'esame istologico della lingua e perciò credo che questi due casi si debbano escludere dal numero di quelli appartenenti alle vere ipertrofie. Non m'è stato possibile trovare i lavori originali di Rotinianz e di Lambl.

Un altro caso, che nessuno contesta, è quello di Grohé, ricordato sommariamente nel trattato di Chirurgia del Bardeleben. In questo si trova scritto semplicemente che l'esame microscopico aveva dimostrato trattarsi di una vera ipertrofia delle fibre muscolari (5).

Nel 1861 Buhl (6) ha descritto un caso d'ipertrofia congenita della lingua e dei reni in un bambino ch'era nato molto grosso, con le ossa lunghe degli arti incurvate e con voluminosa ernia ombelicale. Il bambino morì poche ore dopo la

---

(1) Humphrey, *Med. chir. Transactions*, vol. 36, 1853.

(2) Rotinianz, « Quaedam de prolapsu linguae ». Diss. inauguralis. Dorpat, 1855.

(3) Günther, *Schmidt's Jahrb.*, C., S. 56, 1858.

(4) Lambl, *Aus dem Franz-Joseph-Kinderspitale in Prag*, 1860, S. 154.

(5) Bardeleben, « Chirurgie », 6 Aufl., S. 321.

(6) Hecker u. Buhl, « Klinik der Geburtskunde », Bd. I, S. 322, 1861.

nascita e l'esame di un pezzo di lingua esciso dalla sua metà posteriore dimostrò che la struttura istologica differiva da quella di una lingua normale solamente perchè il tessuto muscolare e il connettivo intermuscolare erano più fortemente marcati e più nettamente distinti l'uno dall'altro. La mucosa era più spessa e i fasci muscolari primitivi (fibre muscolari) apparivano più grossi di quel che non sono in bambini neonati. Il connettivo interstiziale era straordinariamente abbondante e ricco di elementi giovani e stava addossato intimamente alle pareti dei vasi e alle guaine dei nervi, così da farle sembrare molto inspessite. Dove il connettivo era più lasso esisteva un liquido vischioso che lo infiltrava e che conteneva cellule rotonde con 1-2-3 nuclei. In conclusione, si trattava di una ipertrofia non solo del connettivo interstiziale, ma anche delle fibre muscolari.

Nel 1864 Paget ha esaminato un pezzo di lingua procidente esportato mediante lo schiacciatore lineare. L'esame microscopico dimostrò che la struttura era quella della lingua normale: « Its structure was found to be similar to that of the « natural organ both in texture and colour; it was simply a « redundancy of growth from hypertrophy » (1).

Gayraud nella sua tesi sul prolungamento ipertrofico della lingua (2) riferisce l'esame microscopico completo di una porzione di quest'organo esportata da Bouisson. È anche questo un caso d'ipertrofia muscolare con ipertrofia notevole della mucosa. Secondo l'A. anche i vasi ed i nervi partecipavano probabilmente all'ipertrofia; però non ha potuto dimostrarlo.

Un altro caso è riferito molto sommariamente da Billroth nel suo rendiconto della Clinica chirurgica di Vienna (3): « Bambina di cinque mesi, nata con lingua eccessivamente « grossa; forma ordinaria di macroglossia. — Escisione cu-

---

(1) Paget, *Lancet*, 1864, vol. I, p. 436.

(2) Gayraud, « Étude sur le prolongement hypertrophique de la langue » Thèse Montpellier, 1865.

(3) Th. Billroth, « Chirurgische Klinik », Wien, 1868.

« neiforme con il coltello, previo passaggio dei fili per la su-
« tura. Guarigione rapida. *Fibro-muskuläre form* ».

Ai casi ricordati fin qui se ne sono aggiunti in seguito pochi altri.

Fra questi è rimarchevole quello pubblicato da **Maas** nella sua memoria sull'ipertrofia della lingua (1). Oltre a quattro casi di macroglossia, che secondo Wegner (2) appartengono alla forma linfangiomatosa, egli ne ha descritto un quinto, nel quale si tratta di pura iperplasia di tutti i tessuti componenti la lingua. Infatti egli scrive: « hier zeigte sich in
« der hypertrophischen Zungenseite eine *reine Hyperplasie*
« *sämmtlicher, die Zunge zusammensetzender Gewebe*, somit
« auch der Muskeln. Ueberall boten die Durchschnitte, ma-
« kroscopisch wie mikroscopisch, den Anblick eines normalen
« Zungengewebes. Nirgends boten sonst die Gewebe, besonders
« die Muskelfibrillen etwas von der Norm Abweichendes, oder
« zeigten auf beiden seiten einen Unterschied » (3).

Nella tesi di Touaille de Larabrie è riportato l'esame microscopico di un frammento di lingua ipertrofica appartenente ad un bambino idiota. L'esame fatto da Variot e ripetuto da Martin direttore del Laboratorio della Clinica des Enfants-assistés, ha dimostrato, che le papille e l'epitelio erano normali; che la porzione sottostante alla mucosa era formata intieramente da fasci muscolari senza interposizione di tessuto fibroso e che i fasci muscolari, sezionati in varii sensi, erano normali (4).

Nel 1889 Bruck ha pubblicato un caso di macroglossia congenita, associata a vera ipertrofia di tutti i muscoli e a idiozia (5).

L'esame dei pezzi cuneiformi escisi da Wolff ha dimostrato

---

(1) H. Maas, *Arch. f. Klin. Chirurgie*, 1872, Bd. XIII, S. 413.

(2) G. Wegner, *Arch. f. Klin. Chirurgie*, Bd. XX, S. 641.

(3) H. Maas, l. c., S. 423.

(4) Touaille de Larabrie, « Contribution à l'étude de l'hypertrophie congénitale de la langue ». Thèse de Paris, 1882, p. 12.

(5) F. Bruck, *Deut. med. Wochenschrift*, 1889.

che le sezioni presentavano solo tessuto muscolare; che non vi era aumento, o proliferazione del connettivo interstiziale; che mancava ogni accenno a processi degenerativi delle fibre muscolari e che fra i singoli fascetti muscolari esistevano delle fenditure alquanto larghe, le quali però non contenevano nulla di speciale e non avevano alcuno dei caratteri proprii degli spazii linfatici.

Per la qual cosa Bruck esclude che si tratti di linfangioma della lingua e ritiene invece che si tratti di vera ipertrofia della sostanza muscolare. Fra i casi di vera ipertrofia muscolare della lingua egli ricorda quello di Valenta e quello di Fehlheisen (1). Quest'ultimo però dev'essere scartato per la ragione che non è stato fatto alcun esame istologico.

Un altro caso, che ha molti punti di contatto con quello di Bruck, è stato pubblicato da Baginsky in una memoria sulla macroglossia studiata ne' suoi rapporti col cretinismo e colla rachitide congenita (2). Un cuneo della lingua esciso da Karewski fu esaminato subito e l'esame mostrò: che tanto il connettivo interstiziale, quanto il tessuto muscolare erano normali; che non vi era alcuna anomalia dei vasi linfatici e che perciò l'ingrossamento della lingua dipendeva unicamente da vera iperplasia dei suoi tessuti.

Nella stessa memoria si trovano registrati altri quattro casi, clinicamente simili al primo, ma mancanti dell'esame istologico, per la qual cosa non si può affermare che anche questi appartengano al gruppo delle vere ipertrofie della lingua.

In quest'ultimo decennio la letteratura si è arricchita di quattro casi nuovi.

Il primo è quello pubblicato da Eickenbusch sotto il titolo: « Macroglossia muscolare » (3). Si trattava di una bambina di 5 mesi robusta e intelligente, la cui lingua era ingrossata uniformemente e sporgeva di solito 4-5 cm. dalla

(1) Fehlheisen, *Berl. Klin. Wochenschrift*, 1887.
(2) Baginsky, « Paediatrische Arbeiten, Henoch-Festschrift », S. 514, 1890.
(3) Eickenbusch, *Beiträge z. klin. Chirurgie*, Bd. XI, S. 273.

bocca. Aveva colore e aspetto quasi normali ed i suoi movimenti si compievano come quelli di una lingua sana; erano solo un po' lenti. Nel corso di un anno si fece tre volte l'escisione di un pezzo cuneiforme e così la lingua fu ridotta a più giuste proporzioni. L'esame microscopico dimostrò: che i singoli fasci di fibre muscolari erano più larghi e più lunghi dell'ordinario; che le fibre muscolari di ciascun fascio erano aumentate di volume e di numero; che il connettivo sottomucoso era scarso e più povero di vasi e che quello interstiziale era quasi scomparso.

Il 2° caso fu osservato da Tietze nella Clinica chirurgica di Breslavia (1). Una bambina di 2 anni, sviluppata regolarmente, aveva la lingua ingrossata in tutte le direzioni e sporgente $^{1}/_{2}$ cm. dalle arcate dentali. Ne fu esciso un pezzo cuneiforme e l'esame microscopico fece vedere che si trattava di pura ipertrofia muscolare.

Il terzo è stato descritto da Kopal (2) e venne osservato in un bambino di 14 mesi, nel quale si trovavano associate un' ipertrofia della metà del corpo e una macroglossia totale. L'esame microscopico di un pezzo esciso dalla lingua dimostrò che in questa non vi era nulla di anormale all'infuori di un notevole ingrossamento delle sue fibre muscolari.

L'ultimo caso fu osservato da Helbing (3) in una bambina di 5 mesi, la cui lingua era ingrossata fino dalla nascita. L'ingrossamento era uniforme. Fino ai 5 mesi poteva essere ritirata tutta, per un momento, dentro il cavo orale; ma verso gli 8 mesi ciò non era più possibile, sebbene la lingua avesse conservati liberi in ogni senso i suoi movimenti. Essa sporgeva permanentemente di 2 cm. e la sua mucosa era normale. Mediante cinque punture col termo-cauterio si era ridotta in 14 giorni al punto da poter essere ritirata completamente dentro la bocca. Dopo un mese e mezzo la bambina morì per

(1) Neisser, « Stereosc. med. Atlas », Lief. IV, Taf. XLVI, 1894.
(2) Kopal, *Prager Wochenschrift*, 1895, n. 33.
(3) C. Helbing, *Jahrb. f Kinderheilkunde*, n. XLI, S. 442, 1896.

croup post-morbilloso e l'esame microscopico dimostrò: che le fibre muscolari erano più grosse che quelle di una lingua sana; che il numero dei nuclei del sarcolemma non era aumentato; che il connettivo interposto fra le fibre muscolari era a un dipresso normale e che quello interposto tra i fasci delle fibre era piuttosto diminuito. I vasi erano normali e non appariva nessuna cavità linfatica evidente.

Dunque anche qui si trattava di vera ipertrofia muscolare della lingua.

I sedici casi, dei quali ho fatto cenno in questa breve rassegna, provano in modo indiscutibile che accanto al gruppo delle macroglossie di origine linfatica ve n'ha un altro, dove l'aumento di volume della lingua è determinato, o dalla iperplasia di tutti i tessuti componenti quest'organo, o dalla ipertrofia delle sue fibre muscolari. Perciò non credo sia giustificato il silenzio, sotto il quale continuano a passare anche oggidì le forme ipertrofiche della macroglossia e tanto meno ancora ritengo giusto il negare l'attendibilità dei casi pubblicati basandosi ad es., come fa il prof. Francesco Durante, sulle difficoltà di rilevare ad occhio nudo e al microscopio gli spazii e le lacune linfatiche, che stanno nei setti connettivali e fra i fasci delle fibre muscolari della lingua, per essersi con l'asportazione vuotati del contenuto (1). Perchè, se così fosse, si dovrebbero ritenere non competenti in fatto di ricerche istologiche alcuni, i quali in esse sono stati maestri.

Tra le forme ipertrofiche della macroglossia sembra che la più rara sia quella dipendente da ipertrofia delle fibre muscolari, o per lo meno da forte prevalenza del tessuto muscolare sul connettivo interstiziale, e perciò sento il dovere di comunicarne un caso, che ho avuto l'occasione di osservare nell'anno 1895, quando dirigevo la Clinica pediatrica chirurgica di Firenze.

Si tratta di una bambina di un anno, certa Grassi Ida di

---

(1) F. Durante, « Trattato di Patologia e Terapia chirurgica », vol. III, pag. 408, Roma, 1898.

Sesto Fiorentino, che nacque colla lingua più grossa dell'ordinario, sì che nel sonno rimaneva sporgente fra le labbra. I genitori, i quali sono sani e ben conformati, affermavano che, non ostante questo ingrossamento, la bambina ha poppato sempre bene; che il timbro della voce è stato sempre normale e che non ci furono mai disturbi della respirazione. In un anno il volume della lingua è aumentato, ma di poco. Il giorno che fu ammessa nella Clinica, 31 marzo '95, si notò quanto segue.

Bambina di forme regolari, ben nutrita, robusta, vispa e intelligente come lo si può essere alla sua età. Nessuna asimmetria nè del cranio, nè della faccia. Scheletro regolare. Cominciano a spuntare i denti incisivi laterali inferiori; gli altri incisivi sono spuntati fra l'8° e il 10° mese e sono diretti regolarmente. La lingua ha uno spessore, che è doppio del normale; termina larga a guisa di paletta, anzichè a punta, e sporge abitualmente dalle labbra un mezzo centimetro. In tutto il resto apparisce normale: ha mucosa rosea ed umida, papille non ingrossate, consistenza simile a quella di una lingua normale e movimenti pronti ed estesi in ogni direzione. La bambina succia il capezzolo abbastanza bene e mostra di apprezzare le differenze nel sapore fra un pizzico di zucchero e quello di un sale di chinina. Dorme a bocca semiaperta e colla lingua fra le labbra, ma quando è sveglia la tiene spesso nascosta nella bocca. Da questa cola un poco di saliva solo durante il sonno.

In base a questi caratteri e sovratutto alla lentezza ed uniformità di accrescimento della lingua e alla vivacità de' suoi movimenti, faccio diagnosi di Macroglossia muscolare.

1° maggio '95. — Cloroformizzazione. Con aghi retti passo di sotto in su, attraverso la parte libera anteriore della lingua, due lunghi fili di seta in modo che ciascuno formi un'ansa diretta trasversalmente di sotto all'organo. L'ansa che trovasi più vicina alla punta è più larga dell'altra, la quale è situata un buon mezzo cm. più indietro. Unita la metà di ciascun'ansa con il capo di filo ad essa corrispondente, ne risultano due briglie su ciascuno dei lati della lingua, mediante le quali

questa vien mantenuta tesa ed immobile fuori della bocca. Colle forbici rette ne escido un pezzo a forma di cuneo colla base in avanti e coi fili che trovansi già in posto riunisco i margini della perdita di sostanza senza bisogno di legare alcun vaso. Aggiungo altri due punti di sutura con seta fina, l'uno vicino all'angolo posteriore della ferita e l'altro anteriormente in corrispondenza della punta e copro la linea di sutura con un sottile strato di iodoformio che vien fatto aderire per strofinamento.

La lingua rimase tumefatta per due giorni, durante i quali il latte venne dato alla bambina con un cucchiaino. Al quinto furon tolti i punti di sutura e il giorno 7 la piccola operata uscì guarita. Da allora in poi la lingua ha conservate le giuste proporzioni, alle quali è stata ridotta mediante l'operazione.

Il pezzo esciso rappresentava un cuneo largo 1 $^1/_2$ cm. alla base, spesso 1 cm. e lungo poco meno di 2 cm. Fissato col liquido di Müller e poi trattato con la serie degli alcool, ne inclusi una metà nella celloidina e l'altra in paraffina. Le sezioni furono colorate coi varii carminii, coll'ematossilina ed eosina e coll'emateina.

Esaminate a piccolo ingrandimento (Oc. 1, Ob. 4, Koristka) esse paiono a prima vista sezioni di lingua normale. L'epitelio della mucosa è integro dappertutto e solo pare un pochino inspessito sulla faccia dorsale. Le papille choriali filiformi e fungiformi non sono nè più grosse, nè più lunghe. Il connettivo sottomucoso è vascolarizzato normalmente e in esso non si vedono nè vasi linfatici dilatati, nè lacune linfatiche evidenti. Confrontato con quello di una lingua normale, appartenente al cadavere di un bambino d'un anno, esso appare un poco aumentato e più ricco di cellule, specialmente sul corso dei vasi che lo attraversano.

Anche il connettivo, che è interposto fra i fasci di fibre muscolari, è un po' più abbondante di quel che non lo sia normalmente, però anche qui non si trovano nè lacune linfatiche, nè cumoli o infiltrazioni di cellule bianche ed i vasi che lo percorrono sono affatto normali. Invece i fasci delle

fibre muscolari appaiono più larghi e le singole fibre hanno, quale più, quale meno, una grossezza che supera del doppio la loro grossezza normale. Alcuni fasci si distinguono inoltre da quelli vicini per una più forte e più viva colorazione delle loro fibre. Queste conservano netta dapertutto la loro striatura caratteristica. Presso la mucosa della faccia inferiore, in mezzo ai fasci delle fibre muscolari, si vedono da tre a quattro lobuli di una ghiandola acinosa normale.

Coll'Oc. 1 e coll'Ob. 8* si può constatare che l'epitelio della mucosa conserva dapertutto i suoi caratteri normali. Manca assolutamente la presenza di granuli di eleidina nel corpo delle cellule, profonde e superficiali, dello strato mucoso. Il connettivo e i vasi delle papille filiformi sono affatto normali; invece le papille fungiformi appaiono più ricche di elementi cellulari, specialmente attorno ai vasi. Anche nel connettivo dello strato sottomucoso il numero delle cellule è alquanto aumentato, ma solo attorno alle pareti dei vasi, i quali però non sono nè dilatati, nè più abbondanti del solito. Questa maggiore ricchezza di elementi cellulari la si nota soltanto nello strato choriale della faccia superiore o dorsale della lingua; quello della faccia inferiore è affatto normale.

Tanto nel connettivo sottomucoso, quanto in quello che sta fra i fasci delle fibre muscolari, i vasi non si scostano dalla norma nè per ciò che riguarda il loro numero, nè per ciò che riguarda la struttura delle pareti e l'ampiezza del loro calibro. I fasci delle fibre muscolari sono in complesso notevolmente più larghi e le singole fibre sono più grosse di quelle appartenenti ai fasci muscolari di una lingua sana. Esse non vi si trovano più fitte, anzi in molti dei fasci, dove presentano le dimensioni maggiori, appaiono separate l'una dall'altra mediante una maggiore quantità di perimisio interno; il che vuol dire che la maggiore larghezza dei fasci non dipende da un aumento numerico delle loro fibre, ma bensì dall'aumento che queste han subìto nel loro diametro trasverso. Si tratta in conclusione di vera ipertrofia delle fibre muscolari. Le loro dimensioni oscillano intorno ai 40 μ, mentre

le fibre di una lingua sana, che ho tolto, per il confronto, al cadavere di un bambino d'un anno, raggiungono in media 20 μ.

Ho fatto disegnare colla camera lucida un gruppo di fibre appartenenti alla lingua ipertrofica e un gruppo di quelle appartenenti alla lingua normale. Le figure (v. Tav. XVI) dimostrano le differenze di grossezza che esistono fra le fibre di un gruppo e quelle dell'altro.

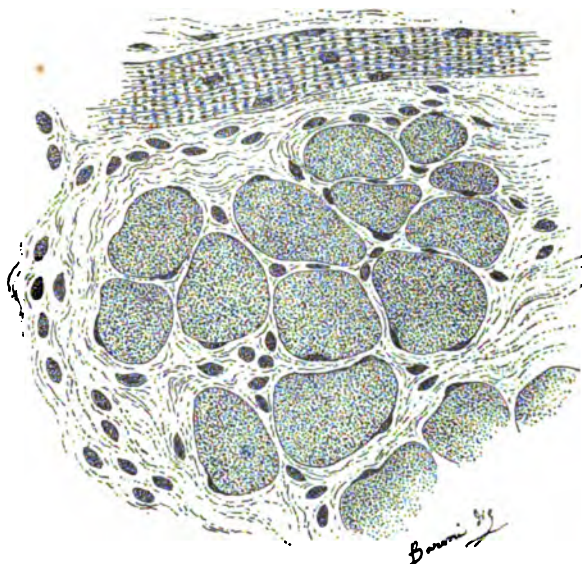
Però non tutte le fibre muscolari della lingua ipertrofica sono così voluminose. In qualche fascio esse superano di poco le dimensioni ordinarie e qua e là nel connettivo sottomucoso, accanto a qualche fibra di dimensioni colossali (64 μ) ve ne sono pure di quelle così esili da misurare appena il D. di un globulo rosso del sangue. Queste fibre piccolissime, sparse nel connettivo sottomucoso, derivano evidentemente da quelle più grosse degli strati profondi, le quali, mano mano che si avvicinano alla mucosa, si scindono in fascetti composti di pochissime fibrille primitive e circondati ognuno da una membrana propria, sarcolemmatica. Tanto le fibre più voluminose, quanto quelle ridotte a dimensioni minime, conservano distinta la loro doppia striatura caratteristica.

Le sezioni di lobuli ghiandolari che si trovano in mezzo ai fasci muscolari, vicino alla mucosa della faccia inferiore della lingua, presentano il tipo fisiologico delle ghiandole salivari. Una parte degli acini è occupata da grandi cellule chiare, il cui nucleo, ricco di cromatina, si trova respinto contro la membrana propria dell'acino. Solo poche presentano un discreto velamento di protoplasma granuloso disposto attorno a un nucleo che è meno fortemente colorato.

In altri acini, invece di queste cellule mucose, che sono in una fase attiva di secrezione, si trovano cellule ghiandolari, che presentano i caratteri proprii delle cellule sierose, in quanto che esse sono uniformemente granulose e hanno un nucleo rotondo, più voluminoso, situato nel centro della cellula. Tanto negli acini tappezzati da cellule ghiandolari mucose, quanto in quelli che contengono cellule sierose s'incontrano abbondanti le note semilune del Giannuzzi. Il connettivo interloulare ed interacinoso è anch'esso normale.

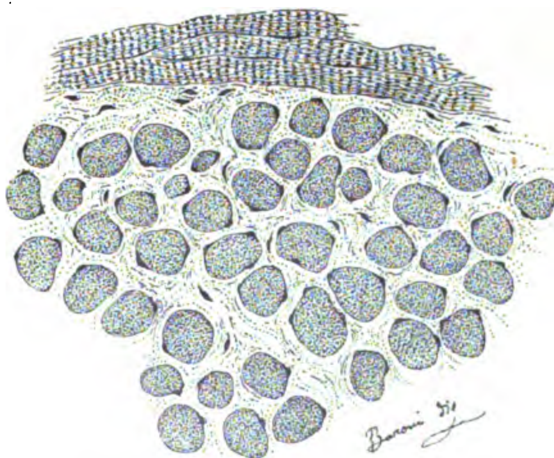
L'esame istologico ha dunque dimostrato che l'ingrossamento della lingua era dovuto prevalentemente a ipertrofia delle fibre muscolari e la diagnosi anatomica ha confermata la diagnosi clinica da me pronunciata quando ebbi l'occasione di discutere il caso davanti ai miei discepoli, facendone il tema di una conferenza di Clinica pediatrica chirurgica.

Fig. 1ª



Da una sezione di lingua ipertrofica.

Fig. 2ª



Da una sezione di lingua normale.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 16.

Istituto di Patologia speciale Chirurgica
della R. Università di Pisa, diretto dal Prof. A. Paci.

CONTRIBUTO
ALLA
PATOGENESI DEL GALATTOCELE

PEL

Dott. **Paolo FIORI**
Assistente.

(Tav. XVII)

Non credo fuor di proposito riferire brevemente sopra alcune ricerche istituite al riguardo di una forma morbosa, la quale, oltre non offrire un largo contingente àlla casistica clinica, rimane sempre avvolta da non poche incertezze per quanto specialmente si riferisce alla sua isto-patogenesi. Incertezze poi che anche nel campo clinico trovano un'eco accentuata, appunto per la deficienza di cognizioni anatomo-patologiche: e di ciò fanno fede le discordanze prognostiche che intorno a questa forma si è soliti osservare.

Il 1° caso conosciuto di galattocele è quello di Volpi, riferito da Scarpa nel 1801 nelle Osservazioni dell'Accademia Medico-Chirurgica di Vienna e, molto più tardi, nel 1825, negli « Opuscoli di Chirurgia »: caso rimasto celebre per la quantità della raccolta liquida (10 litri) e pel volume dell'intumescenza (34 pollici di circonferenza).

Successive osservazioni appartengono a Schreger (1810),

ad A. Cooper (1829). Velpeau nel 1838 in una breve comunicazione e più tardi, nel 1854, nel suo Trattato, cercava di far luce sull'argomento e distingueva tre varietà, cioè *galattocele per infiltrazione*, *galattocele liquido*, *galattocele concreto:* varietà quest'ultima molto discutibile ed interessante pel reperto del contenuto ..... *Sous le microscope cette matière paraît formée d'une multitude de globules analogues à ceux du lait, solubles comme eux dans l'élher et l'alcool et insolubles dans l'ammoniaque. Ils sont entremêlés de globules muqueux et de corpuscules granuleux caractéristiques du colostrum* ecc..... Prima di Velpeau Dupuytren riferiva l'osservazione di pietre lattee raccolte in femmine di animali.

Altri casi venivano intanto descritti da Paillard, South. Nel 1844 Forget riportava l'osservazione di una cisti lattea la cui superficie interna presentava tanti forellini, attraverso ai quali era possibile introdurre delle setole di cinghiale e spingerle fino al centro di acini mammari dilatati. Ma la sacca cistica, oltre ricevere così le terminazioni dei piccoli dotti lattiferi, si apriva anche a livello del capezzolo per una apertura in tutto simile a quella del condotto galattoforo ordinario.

Ranzi e Regnoli ebbero occasione di osservare un bellissimo caso di cisti butirrosa. L'intumescenza, sorta dopo l'ultimo allattamento, era mobile, nè molle nè dura: alla sezione del pezzo notarono un tessuto spongioso, areolare, il quale conteneva nelle sue celle una materia oleosa, concreta, giallastra, simile al burro. L'esame microscopico, eseguito dal prof. Piria, dimostrò la presenza di elementi lattei e caseiformi.

Llyod, Parker, Birkett, Huguier, Barrier, Scanzoni descrissero pure casi di cisti lattee: nell'osservazione di Bouchacourt trattavasi di una donna di 51 anni, la quale all'età di 27 anni, allattando l'ultimo bambino, avea ricevuto un urto alla mammella sinistra, con sospensione della portata lattea. Verso i 40 anni notò l'insorgere di una intumescenza che grado grado andò sempre più sviluppandosi, e

venne punta per due volte *4* o *5* anni più tardi. L'A. colla puntura estrasse 250 gr. di liquido della seguente composizione: acqua parti 91.2, burro 2.5, lattosio 5.8, materie caseo-albuminose 2.2, sali 0.3.

Nel caso di Marsden trattavasi di una donna di 24 anni, la quale durante tre puerperî consecutivi aveva dovuto interrompere l'allattamento dal seno destro verso il 7° mese circa per l'insorgenza di dolori abbastanza intensi, continuandolo ancora dal sinistro per 18-20 mesi. Dopo avere allattato l'ultimo bambino per circa due mesi, notò l'insorgenza di una tumefazione al seno destro, ma ad onta di questo continuò a porgere il seno sinistro per dieci mesi, finchè la tumefazione del seno destro raggiunse le proporzioni di un'arancia e la donna venne sottoposta ad atto operativo, con asportazione di tutta la glandola. All'esame macroscopico l'intumescenza risultava di molte piccole cisti, ripiene di sostanza dura, bianca, caseiforme. Col trattamento mediante H *Cl* si ebbe forte differenziamento, il quale non si era ottenuto col nitrato. L'A. crede che l'insorgenza dell'affezione si possa spiegare ammettendo che l'interruzione dell'allattamento in un seno, mentre l'altro rimane attivo, possa causare il ristagno, deposito e consecutivo indurimento del liquido secreto.

Atlee riferisce un caso di galattocele solido contenente cristalli di acidi grassi e non colestearina: altre osservazioni appartengono a Puech, Chadwich, Waldenstrom, Ubosetig Moorhof: Cattani parla di un galattocele in un bambino di 14 mesi, nel quale, mediante incisione, potè evacuare 30 gr. di latte.

Gillette, prendendo occasione da un caso di galattocele datante da 4 anni e mezzo e sorto in donna lattante pare in seguito a trauma, distingue due forme: 1° la *diffusa* o semplice versamento latteo; 2° la *circoscritta*, nella quale distingue cinque varietà a seconda della qualità del latte, cioè il *ristagno latteo* puro, il *siero-fibrinoso*, il *butirroso* o *cremoso*, il *semi-grassoso* o *caseoso* ed il *grassoso*.

Gould riferisce una osservazione interessante. Una donna

di 18 anni, 6 mesi prima di presentarsi a lui aveva partorito il primo bambino: la portata lattea a destra era stata molto scarsa. Sei mesi avanti il matrimonio l'inferma aveva riportato un urto battendo il seno destro contro una sedia: tre mesi dopo questo accidente notava una piccola intumescenza, senza dolore, al seno destro. Il 23 agosto 1880 l'A. eseguì una piccola incisione evacuando il liquido contenuto nella sacca fluttuante e pose un drenaggio: ne seguì uno scolo per molte settimane. L'esame microscopico del liquido dimostrò la presenza di gocciole di grasso, fine granulazioni e corpuscoli di colostro. Questa osservazione dimostrerebbe, secondo l'A., la possibilità del galattocele al difuori del periodo di ingorgo funzionale della glandola.

Altre osservazioni che per esigenze di spazio mi limito puramente ad enumerare appartengono a Beamisk, Salzmann, Matlakowski (il quale coll'esame chimico del contenuto trovò H^2O p. 41.47, grasso 31.79, albume 7.14, ceneri 12.60, niente caseina), Korteweg, il quale in un galattocele complicato a mastite trovò ammassi di streptococchi misti a latte, a Bryant, che riporta un doppio galattocele in una stessa mammella.

Kehrer trovò che il liquido cistico, a reazione neutra, innestato in gelatina nutritiva, non dava luogo a sviluppo di funghi e microscopicamente constava di grasso, globuli lattei, cristalli, elementi cellulari alcuni della grandezza di leucociti, altri di corpuscoli di colostro.

Col trattamento mediante carminio ammoniacale e acido acetico poterono essere messi in evidenza spesse volte dei nuclei.

Come ben si vede, in tutte le osservazioni fin qui riportate non esiste alcun cenno di esame istologico della parete. Delbet stesso scrivendo questo capitolo nel «Trattato di Chirurgia» Duplay e Reclus (1894) asserisce di non averne trovato un solo in tutta la Letteratura.

Ed infatti dobbiamo giungere al 1896 per trovare un'osservazione alquanto completa, perchè corredata dell'esame mi-

croscopico della parete cistica, appartenente a Pilliet. Ma questo caso rimane molto dubbio sia per il complesso clinico, poichè trattavasi di una donna nullipara, come anche per la struttura istologica del pezzo esaminato, ritraendo esso, più che di un galattocele, la conformazione di un adenoma.

Nordmann pure, in una diligente monografia, portava nel 1897 il suo contributo alla conoscenza istologica dell'affezione. Trattavasi di una donna di 25 anni, la quale aveva partorito per l'ultima volta da sette settimane, senza però poter allattare il bambino a causa di ragadi ad ambedue i capezzoli. Il seno destro, a quanto la paziente riferiva, era stato sempre alquanto più voluminoso del sinistro ed ancora più erasi ingrossato nell'ultimo puerperio senza tuttavia provocare dolori di sorta.

Colla puntura l'A. estrasse 150 cc. di liquido denso, lattescente, provvisto di abbondante grasso e colostro: in secondo tempo passava all'ablazione totale della mammella, la quale pesava 639 gr., ed aveva la circonf. di 51 cent.

Il pezzo anatomico constava di una grossa cisti a parete erosa e tessuto ulcerato, vegetante, e separate da questa altre cisti più piccole, tra loro comunicanti.

Istologicamente l'A. osservò, procedendo dall'interno all'esterno, prima una zona necrotica, successivamente uno strato di cellule rotonde e una zona di tessuto fibroso compatto a fibre parallele. In altri punti appariscono globuli lattei infiltrati, zone glandulari ben conservate e in certe zone è evidente la struttura di un vero adenoma. In alcuni punti i dotti lattei presentavansi dilatati, ripieni di sangue, con epiteli però ben conservati.

A tre anni di distanza Bindi, in tre sue osservazioni, confermava in tesi generale le vedute del Nordmann e dai reperti istologici della parete deduceva trattarsi più d'una cisti lattea da rottura di un dotto galattoforo, anzichè d'una sacca per distensione della parete del. dotto stesso.

Con questo ho esaurito, nel modo più conciso che mi è stato possibile, l'esposizione di tutto quanto concerne le conoscenze

odierne sull'argomento: conoscenze invero non molto estese, quantunque in grazia delle ultime osservazioni riportate un primo passo verso la risoluzione del problema istologico siasi compiuto.

Sarò brevissimo nella descrizione clinica del caso, argomento di questa mia Nota, facendole seguire un resoconto alquanto particolareggiato dell'esame macro e microscopico.

F. Maria, di anni 28, IIIpara, nei primi giorni susseguenti all'ultimo parto (15 agosto 1900) essendo affetta da ragadi al capezzolo sinistro molto dolorose, astenevasi dal porgere il seno al poppante per un tempo che non sa precisare.

Obbligata ad interrompere l'allattamento nel mese di febbraio 1901 a causa di una nuova gravidanza, verso la metà di marzo la donna accorgevasi di una intumescenza alla parte inferiore della mammella sinistra, intumescenza la quale, non essendo accompagnata da fatti infiammatorî evidenti, ma solo da dolore puntorio molto lieve, venne diagnosticata per ascesso freddo e con tale diagnosi la donna ricoverava nell'Ospedale (27 aprile 1901).

All'esame della parte potei rilevare una tumefazione rotondeggiante, ben sostenuta, ricoperta da cute perfettamente sana e a questa non aderente, del volume di una piccola mela, nettamente fluttuante, a superficie leggermente irregolare, mobile sui tessuti paracostali, bene individualizzata dal resto della glandola. Una specie di propaggine cordoniforme univa il polo superiore alla regione sotto-areolare; colla pressione non si provocava secrezione di liquido dal capezzolo.

I sintomi subbiettivi esistevano quasi inapprezzabili; dal lato generale s'ebbe qualche leggero rialzo termico non costante, qualche attacco di tosse, nessun ingorgo ghiandolare, nessun dato che potesse deporre per una localizzazione pleurica. Gravidanza al 4° mese e mezzo: feto vivo.

Sulla scorta dei dati clinici e dei ricordi anamnestici io rigettavo l'idea di una raccolta ascessuale e ponevo diagnosi di galattocele, diagnosi dall'intervento chirurgico appieno confermata, poichè il 1° maggio, mediante un'ampia incisione a concavità superiore lungo il bordo inferiore della intumescenza, veniva posta a nudo la spessa parete adipo-fibrosa, mammellonata, di una sacca cistica, la quale poteva essere completamente isolata ed asportata. L'atto operativo terminò colla sutura a punti staccati, senza drenaggio: il decorso

ulteriore fu normalissimo; solo residuò per varie settimane un tramite fistoloso, da cui gemeva un liquido lattescente, vischioso, che ai ripetuti esami non si dimostrò diverso da quello contenuto nella sacca se non per la maggiore abbondanza di elementi meglio conservati.

Reperto macroscopico del pezzo patologico. — La sacca è costituita da una parete molto resistente, compatta, di spessore variabile da 3 a 6-7 mill., attorniata da scarso tessuto cellulo-adiposo lobulare: il polo superiore si continua col parenchima mammario sotto-areolare mediante un cordone ineguale, a consistenza fibrosa. Inglobati nel tessuto capsulare stanno mammelloni a carattere molto simili ai grappoli ghiandolari e numerosi lobuli grassosi.

Il lume della sacca è all'incirca di 8 cent.: la superficie interna è lucente, a striscie biancastre o bianco-bluastre, liscia; presenta due piccolissime insenature sacciformi e dei piccoli forellini, nei quali è possibile penetrare con un ago da dilacerazione, senza però potersi inoltrare per più di un paio di millimetri.

La superficie esterna è ineguale, bitorzoluta.

Esame del liquido cistico. — Finissima emulsione grassosa, rifrangente, la quale costituisce una buona parte della quantità totale: misti ad essa leucociti integralmente conservati, molti globuli lattei, alcuni coi caratteri tipici in forma di goccioline sferoidali splendenti, altri in via di degenerazione, qualche corpuscolo granuloso e dei finissimi cristalli di margarina.

Manca ogni traccia di emazie e di corpuscoli purulenti. Il reperto batteriologico risultò completamente negativo.

Esame istologico della parete cistica. — Non mi diffonderò minutamente sulla tecnica seguita: come mezzo fissatore adoperai il liquido di Rabl, utilissimo per la dimostrazione delle figure cariocinetiche; come sostanze coloranti la saffranina picrica, l'ematossilina, l'ematossilina-orange, il litio-carminio:

i tagli microtomici per lo più condotti trasversalmente alla parete.

Nei preparati in tal modo ottenuti, procedendo dall'interno all'esterno, la parete risulta composta innanzi tutto di un primo strato di detriti granulosi incolori (Fig. I), leucociti ora frammentati, ora ben conservati, elementi morfologici coi caratteri delle cellule connettivali giovani: qua e là qualche globulo latteo in forma di sferule splendenti, di varia grossezza. L'impalcatura di questo primo strato risulta di una tenuissima rete a maglie poligonali in cui stanno racchiusi elementi connettivali e leucociti. A questo segue un secondo strato di connettivo fibrillare a fasci, i quali circoscrivono delle piccole cavità lacunari ripiene di sostanza amorfa e di detriti granulosi: alcune di queste cavità sono più grosse, perfettamente rotondeggianti. Gli elementi connettivali sono discretamente abbondanti: più rigogliosa è però l'infiltrazione leucocitaria, i cui elementi sono quasi tutti integralmente conservati.

Più esternamente segue un terzo strato pure connettivo, il quale dal precedente si distingue per una intessitura a larghe maglie, delle quali alcune sono ripiene di finissimi globicini splendenti coi caratteri dei globuli lattei, attorniati da infiltrazione nucleare. Qua e là, nello spessore delle maglie, spiccano grossi elementi ora perfettamente rotondi, ora allungati, ovoidali, i quali risultano di granulazioni piuttosto grosse e di un nucleo unico, per lo più centrale, il tutto tinto intensamente dalle colorazioni nucleari: il diametro di tali elementi oscilla tra 9.8, 12.25 μ.

Ancora più all'esterno si riesce a distinguere la struttura glandolare: degli acini mammari non si scorgono però che gli epiteli alcuni cubici, altri poligonali, rigonfiati o compressi, protoplasma trasparente, nucleo a volte incoloro, difficilmente distinguibile, quasi totalmente mascherato da grande quantità di detriti granulosi, da leucociti integri o spezzettati, da elementi connettivali giovani, rotondi o allungati, da cumuli di sostanza rifrangente. In certe zone il connettivo co-

stituisce delle maglie molto strette, allungate, le quali delimitano cavità ripiene o di sostanza amorfa o di elementi rotondeggianti spesso in via di disfacimento.

Man mano che si procede verso l'esterno la struttura acinosa diventa più distinta: dei piccoli sacchi lattei alcuni sono atrofici, collabiti; in altri l'epitelio è desquamato, conglomerato in zolle necrotiche, granulose o quasi totalmente omogenee, ed il lume occupato in parte da grossi elementi rotondeggianti, ripieni di goccioline adipose.

L'impalcatura di sostegno è costituita ora da connettivo finemente fibrillare, povero di elementi morfologici, ora da cumuli di giovani cellule coi caratteri di fibroblasti, miste a varia quantità di leucociti migrati. In mezzo a questo tessuto di nuova formazione esistono globuli rossi ben conservati per la maggior parte, vasi turgidi, ripieni di sangue e capillari neoformati.

In altri preparati (Fig. III) allo strato interno in tutto simile a quello precedentemente descritto fa seguito un altro costituito da larghe maglie losangiformi, i cui setti granulosi ritraggono l'aspetto di materia fibrinosa dispostasi a formare le maglie entro cui stanno annidati gli elementi connettivi e numerosissimi leucociti, la maggior parte necrotici, nuclei pallidi qualche volta con nucleolo visibile e spesso contenenti goccioline adipose. Verso il limite esterno di questo strato un esame diligente fa rilevare i residui di qualche acino glandolare ad epiteli pallidi, dei quali alcuni, necrotici, si dissolvono nell'interno del lume, altri, meglio conservati, sono quasi totalmente nascosti dall'infiltrazione nucleare.

Allontanandoci dal lume cistico la produzione connettivale non mantiene i caratteri di tessuto giovane, ma è costituita da tessuto fascicolato ora a struttura grossolanamente fibrillare, ora perfettamente omogenea.

Nelle maglie si trovano variamente sparse le grosse cellule già descritte, le quali assumono delle proporzioni anche molto più cospicue, come pure cumuli di globuli lattei ora ben conservati, ora residuanti sotto forma di ammassi granulosi fi-

nissimi, rifrangenti, attorniati da rigogliose infiltrazioni leucocitarie. I vasi sono turgidi, qualcuno dei più cospicui mostra la parete inspessita notevolmente.

Circa l'apparato escretore è notevole il fatto come a lato di porzioni di condotti galattofori piuttosto ben conservati, a parete però alquanto inspessita, altre se ne trovino in cui la parete è fortemente infiltrata, l'epitelio in via di degenerazione o anche completamente desquamato e necrotico, il lume ripieno di grande quantità di detriti granulo-pigmentari e ridotto notevolmente in ampiezza.

È in vicinanza di questi dotti così alterati che il parenchima secernente mostrasi fittamente infiltrato in modo che la sua struttura è difficilmente rilevabile.

Una particolarità ch' io credo abbastanza interessante si riferisce ad alcuni preparati di porzione della parete cistica sezionata al suo polo superiore e precisamente in prossimità di quel cordone fibroso nell'esame macroscopico menzionato. Tra le maglie del connettivo si scorgono numerosi globuli lattei, la maggior parte ben conservati, misti a detriti pigmentari e a leucociti.

Non infrequentemente in vicinanza di questi stravasi lattei notansi anche dei globuli rossi infiltrati nelle maglie del connettivo, non delimitati da parete propria, ma attorniati da una zona reattiva rappresentata da varie quantità di leucociti e cellule connettive giovani.

Il tessuto ghiandolare mostrasi però meglio conservato; solo spicca una infiltrazione peri-acinosa ben manifesta: i vasi iperemici, il connettivo qua e là in preda a degenerazione ialina.

Il fatto più saliente però è costituito dall'aspetto offertoci da alcune sezioni di dotti galattofori: difatti la parete di due di questi dotti sezionata trasversalmente è fittamente infiltrata ed inspessita: il lume è completamente obliterato da una produzione fibrino-connettivale ricca di elementi morfologici specifici e di leucociti ora spezzettati, ora integri. In mezzo alle maglie del nuovo tessuto che sta organizzandosi spiccano

numerose cellule epitelioidi, intensamente colorate, la maggior parte rotonde, ma alcune anche allungate: esse in qualche punto si raggruppano in ammassi separati da scarsissima sostanza fondamentale. Queste maglie sono inoltre ripiene di sostanza amorfa con rari granuli di pigmento: scarsi globuli lattei rimangono visibili; ma la maggior parte di essi è degenerata e disciolta. Dell'elemento epiteliale di rivestimento non rimane che qualche accenno sotto forma di nuclei rotondeggianti contornati da zolle protoplasmatiche omogenee, qualche volta contenenti fini granuli, le quali hanno perduto la primitiva conformazione e si mostrano polimorfe. Attorno a questi dotti, manifestamente obliterati, il connettivo appare per una certa estensione infiltrato di leucociti ora mono ora bi-nucleati, ma allontanandoci da questa zona immediatamente circostante assume l'aspetto di tessuto sclerotico, poverissimo di elementi cellulari.

A lato dei processi alterativi e regressivi fin qui descritti altri fatti risultano, i quali mi sembrano degni di non scarso interesse. Difatti in certe porzioni della parete cistica (Fig. II) si scorgono lobuli nei quali gli acini appaiono quasi tutti pressochè integralmente conservati: solo qualcuno è come compresso da una neoformazione connettiva che si sviluppa attorno alla parete a spese del tessuto preesistente; qualche avanzo epiteliale poi quasi completamente mascherato da rigogliosa infiltrazione nucleare sta a testimoniare che anche qui lo stimolo è già abbastanza ben accennato per far pensare alla probabilità di una atrofia dell'ancora esistente tessuto secernente. La maggior parte degli acini però conservasi integra, il lume difatti è ripieno di sostanze in cui spiccano i globuli lattei ben conservati e qua e là qualche leucocito.

L'epitelio di rivestimento presenta inoltre i suoi nuclei intensamente colorati, colla sostanza cromatica disposta in maglie a grossi punti nodali: alcuni provvisti di un solo, altri di due nucleoli ben distinti. Il protoplasma, perfettamente trasparente alla base d'impianto, mostrasi invece finemente granuloso nella porzione prospiciente il lume dell'a-

cino: l'epitelio stesso, negli acini più piccoli, è più alto di quanto osservasi normalmente nella glandola in riposo.

In queste zone, in cui la struttura parenchimale mostrasi ben conservata, il connettivo non ha subìto notevoli modificazioni; solo si mostra variamente infiltrato di cellule rotonde, con vasi dilatati e lacune di probabile natura linfatica: vi fanno completo difetto quelle grosse cellule già sì frequentemente descritte e neppure vi esiste traccia di infiltrazione lattea.

Due ultime particolarità che non credo di potere omettere e che si riferiscono in genere a tutti i preparati esaminati, consistono l'una nella presenza di fasci muscolari intimamente commisti al tessuto connettivo della parete, quasi che la neoformazione, oltrepassate le zone del parenchima ghiandolare proprio, si fosse spinta nel tessuto peri-ghiandolare, invadendo l'apparato aponevrotico-muscolare sottostante: l'altra nell'assenza completa di ogni movimento nucleare da parte dell'epitelio di rivestimento.

CONSIDERAZIONI

La patogenesi delle produzioni cistiche della glandola mammaria offresi ancora tutt'oggi argomento degno del massimo interesse per la varietà delle interpretazioni emesse: fatto abbastanza ovvio se si pensa alle difficoltà che la natura anatomo-fisiologica stessa dell'organo è destinata a presentare.

Senza risalire ad A. Cooper, il quale sotto la denominazione di *malattia idatica della mammella* raggruppava confusamente forme per l'indole loro anatomica e per i caratteri nosografici assolutamente discordanti, quali, ad esempio, le cavità sorte per processi distruttivi di neoplasmi maligni e quelle formatesi in seno ad una certa quantità di materia fibrinosa residuata ad un processo flogistico, vediamo che Velpeau appoggia la sua classificazione semplicemente sulla natura del liquido contenuto nella sacca cistica. Brodie

emise idee alquanto più concrete sull'argomento, attribuendo lo sviluppo di buon numero di alcune cavità alla dilatazione dei condotti escretori della glandola: il concetto patologico però anche per lui seguitava ad essere completamente oscuro quando tali produzioni raggruppava sotto la denominazione generica di *sarcomi siero-cistici.*

Birchett, sviluppando la dottrina di Brodie, assegnava a simili forme due momenti genetici, e cioè uno stato patologico del tessuto connettivale della glandola con turbe nutritive in seno ai suoi elementi, ed una primitiva dilatazione delle parti secretrici od escretrici.

Per Paget, oltre la dilatazione dei sacchi e dei condotti ghiandolari, dovrebbesi invocare anche l'allargamento degli spazi lacuno-connettivali, con fusione o schiacciamento dei setti trabecolari.

Il concetto delle cisti da ritenzione intanto venivasi allargando per opera del Billroth e in parte anche del Foerster, il quale però con inesattezza di sintesi associava cisti sorte per distensione tanto di acini e condotti glandolari preesistenti come di neoformati.

Col nome di *cisti chiuse* e di *cisti lacunari* Lebert distingueva le cisti da distensione dei dotti ghiandolari e quelle per versamento e accumulo di liquido nelle maglie del tessuto connettivo; teoria in fondo perfettamente simile a quella di Broca, il quale solo alle denominazioni di cisti chiuse e di cisti lacunari sostituisce quelle di *glandolari* e *neogene.* Quest'ultime si produrrebbero quasi esclusivamente nei tumori molto voluminosi e specialmente a spese di quei setti fibrocellulari che dividono le varie lobulazioni del neoplasma; e per Verneuil non sarebbero altro che dei puri *igromi* situati ora al centro, ma il più spesso alla periferia della ghiandola, specialmente quando in essa si verifica quel complesso patologico che va sotto il nome di *induramento glandolare ipertrofico.*

Coyne e Labbé dividono le forme cistiche in cisti per *essudazione* (varietà in tutto corrispondente alle cisti lacu-

nari di Lebert e Verneuil, ma che per la loro situazione tra la faccia posteriore della glandola e l'aponevrosi del grande pettorale non sono altro che un igroma della borsa sierosa dello Chassaignac); cisti per *stravaso*, determinate cioè da una emorragia. parenchimale; cisti per *rammollimento*, a seguito di metamorfosi regressiva del tessuto della glandola, e *cisti ghiandolari*. Inquanto a quest'ultime i su citati A.A. distinguono tre modi di origine e cioè: 1° per *vegetazione proliferativa* degli elementi epiteliali tappezzanti i sacchi ed i primi dotti escretori, con conseguente ostruzione e distensione della cavità, necrosi colliquativa del tessuto centrale e definitivo esito in produzione di sacche cistiche: forma la quale può andare o meno unita allo sviluppo di un neoplasma; 2° per *trasformazioni meccaniche successive* subìte dagli acini e dotti escretori a seguito di neoplasie sviluppate nel connettivo peri-acinoso e peri-canalicolare, con formazione di fessure lacunari; 3° cisti per *ritenzione causata* da vegetazioni epiteliali bénigne o anche dallo sviluppo di fibromi endo-canalicolari i quali impediscono parzialmente o in totalità il deflusso della secrezione ghiandolare: varietà molto bene distinta dalla prima menzionata, poichè mentre in questa trattasi di un disfacimento necrotico degli elementi di nuova formazione, in quella è la cavità preesistente che si distende per azione meccanica del secreto impossibilitato a farsi strada all'esterno.

La dottrina di Coyne e Labbé, quantunque basata sopra l'osservazione diligente di numerosi pezzi anatomo-patologici, si presta però ad alcune censure, tra le quali non credo illogiche le seguenti: in primo luogo essi per la classificazione si basano sopra gli esiti ultimi di una produzione patologica, senza tener debito conto delle modalità genetiche, ponendo tra le produzioni cistiche le forme di adenomi, epiteliomi ghiandolari, adeno-carcinomi ostruenti con esito in colliquazione centrale: secondariamente descrivono tra le cisti dovute a degenerazione granulo-grassosa forme ben differenti da buelle determinate per necrosi di vegetazioni neoplastiche

endo-canalicolari, quali le cisti dette d'*involuzione*, su cui ritornerò brevemente in seguito.

Uscirei però dai limiti impostimi se volessi dilungarmi nella esposizione di tutto quanto si è detto e si è scritto sopra la patogenesi delle forme cistiche della glandola mammaria: mi limiterò quindi a spendere due parole ancora sopra le idee predominanti al riguardo della forma che più davvicino ci interessa.

In principio di questa mia Nota accennai come le nozioni esatte sopra l'eziologia del galattocele siano tutt'altro che soddisfacenti, specialmente pel difetto di esami istologici.

Quasi tutti gli Autori sono usi considerarlo come una cisti da ritenzione, quantunque già Schreger propendesse per la rottura dei dotti lattiferi con spandimento del latte nelle maglie del connettivo: concetto il quale collima colla varietà da Velpeau detta galattocele per *infiltramento*, in cui l'A. ammette appunto una rottura dei canali escretori: forma però molto dubbia per la mancanza di reperti anatomo-patologici al riguardo.

Dai sostenitori dell'origine per ritenzione di secreto il meccanismo che presiederebbe alla determinazione dell'ostacolato deflusso è diversamente interpretato. Difatti mentre i più propendono per una occlusione dipendente da vegetazioni endo-canalicolari d'indole benigna, altri accettano una genesi diversa ammettendo invece il restringimento del dotto per processi infiammatorî iniziatisi e svoltisi nel connettivo peri-canalicolare, con consecutiva sua retrazione cicatriziale. Questo concetto, enunciato da Virchow, incontrò non molto favore e da alcuni fu aspramente combattuto, quantunque a mio avviso simile discordanza tra le due opinioni non avrebbe motivo di esistere, riuscendo perfettamente ammissibile che il processo flogistico, dai primi invocato come causa del lavorio iperplastico stabilitosi nell'interno della parete, possa ripercuotersi sul connettivo peri-canalicolare ed anche peri-acinoso, quando il processo sia andato rapidamente estendendosi e si sia determinata quella infiltrazione leucocitaria del

connettivo peri-canalicolare e peri-acinoso che offresi reperto costante della mastite puerperale acuta.

Questo lo schema delle opinioni in proposito.

Nell'accingermi a questo lavoro fu appunto mio scopo indagare se la parete delimitante la raccolta cistica dovesse considerarsi come ad essa preesistente oppure come effetto di un lavoro iperplastico di natura irritativa; e le risultanze dei miei esami meritano una certa considerazione.

Innanzi tutto la superficie interna della parete si mostra totalmente *sprovvista di rivestimento epiteliale* e solo costituita da ammassi di detriti cellulari, dei quali alcuni agglomerati spesso in via di degenerazione grassa, difficilmente colorabili, accumulati intorno ad uno o più nuclei; misti ad essi altri elementi meglio conservati di natura connettiva e linfatica.

La restante impalcatura della parete ora mostrasi in preda ad un vero processo proliferativo, con accumulo di elementi embrionari, ora ad un puro lavoro ipertrofico, con ispessimento delle trabecole connettive e talvolta anche ad un processo regressivo con sclerosi del tessuto di sostegno. Notevole è il fatto della presenza di infiltrazione leucocitaria attorno ai globuli stravasati nelle maglie connettivali e di grosse cellule: contingenze le quali si spiegano da un lato collo stimolo che il liquido secreto dalla glandola esercita sopra le cellule migranti; dall'altro coll'ufficio dei leucociti di inglobare ed asportare le sostanze destinate all'eliminazione.

A somiglianza di quanto succede anche in seno al tessuto proliferato di alcuni neoplasmi benigni, nello spessore della parete cistica si distinguono delle lacune ora delimitate da fine tessuto fibrillare, ora da elementi embrionari; il che deve riportarsi a parer mio ad un lavorio proliferativo ancora in atto, risultato del quale sarebbe il versamento di liquido siero-fibrinoso ed infiltrazione di elementi giovani.

Un'altra particolarità è la presenza di vasi capillari molto sviluppati e di globuli rossi liberi: fatto quest'ultimo che credo debba interpretarsi come piccole emorragie localizzate in se-

guito a rottura dei fini capillari neoformati per il progressivo distendimento in massa degli elementi concorrenti alla formazione della parete involgente: rottura che potrebbe avvenire come puro effetto meccanico o anche essere consecutiva alla degenerazione delle pareti vasali stesse.

Il parenchima ghiandolare ha subìto alterazioni e malgrado lo stato gravidico la maggior parte di acini, compresi nella parete cistica, presenta le note di un processo involutivo, poichè l'epitelio è rimpicciolito, a protoplasma trasparente, spesso anche in incipiente degenerazione granulo-grassosa, il lume ghiandolare qualche volta occupato da grossi elementi rotondeggianti, con goccioline adipose nell'interno, ben caratteristici dello stadio involutivo; i sacchi lattei compressi o sformati per azione meccanica dalla circostante vegetazione ed ipertrofia connettiva, sono qua e là completamente mascherati da questa e da infiltrazione leucocitaria; la quale ultima a mio avviso non devesi interpretare come una nota di quei fenomeni che fisiologicamente preludono alle modificazioni dello stato gravidico indotte nell'organo, bensì invece come l'espressione di uno stimolo risiedente in seno al tessuto stesso e determinato tanto dallo spandimento del liquido secreto, come dalla progressiva distensione della cavità.

Notevole è poi l'assenza di ogni movimento cariocinetico da parte degli epiteli, il quale, come dimostrarono Bizzozero e Vassale, si ha soltanto nella glandola gravidica, e non nella puerperale.

Ma a lato di tanto parenchima alterato persistono zone glandolari quasi perfettamente integre, con epitelio secernente e caratteri funzionali ben definiti, nucleo cioè ingrossato, molto ben colorato e finissima granulazione protoplasmatica nella parte prospiciente il lume acinoso, il quale inoltre è ripieno di globuli lattei: però anche in seno a questo tessuto fisiologicamente funzionante incomincia ad accennarsi quel lavorio da parte del connettivo peri-acinoso, che in progresso di tempo potrà probabilmente portare alla compressione ed atrofia della residuata porzione attiva, come appunto si ve-

rifica in tante altre zone della parete. Inoltre dotti lattei a struttura fisiologica decorrono nello spessore della parete.

Ma un'altra osservazione è degna del massimo interesse ed è che nella porzione di parete più vicina alla regione sotto-areolare si presentano dei grossi dotti o per meglio dire varie sezioni di un dotto galattoforo in cui la parete infiltrata, l'addensamento di giovane connettivo attorno, la scomparsa quasi totale dell'epitelio di rivestimento e l'obliterazione del lume escretore per parte di essudato organizzato, chiaramente parlano per un lavoro flogistico in epoca più o meno lontana pregresso, il quale può fornire la chiave per la risoluzione del problema che ci preoccupa.

Dopo questi reperti quali le deduzioni? Secondo il mio avviso il primitivo momento causale deve ricercarsi in una infiammazione della porzione terminale di un dotto galattoforo e del connettivo ad esso circostante, forma che qualche volta, a detta dello Chassaignac, si esplica colla comparsa di piccoli focolari ascessuali molto benigni, che possono rimanere limitati ed essere evacuati dalla pressione o dal semplice succhiamento. Tratterebbesi, quantunque da molti il fatto della presenza di ragadi al capezzolo venga esclusivamente ritenuta come una prova dell'origine linfatica di tutte le infiammazioni dell'organo, di una pura *mastite canalicolare*, innanzi tutto perchè nella nostra inferma i sintomi infiammatori a tipo linfangioitico mancarono completamente, secondariamente perchè non mi sembra illogico ammettere che dei germi, trovando modo di localizzarsi e di vegetare in una soluzione di continuo, si tengano pronti a determinare un processo flogistico nei condotti galattofori: e l'occasione non può mancare, tra l'altre la sospensione, anche breve, dell'allattamento, durante la quale i microbi non sono ostacolati nel loro cammino dall'efflusso del liquido, ma facilitati dal ristagno, per quanto temporaneo, stabilitosi. Una prova indiretta di ciò sarebbe il fatto che la mastite canalicolare è più frequente nei lobi inferiori della glandola, dove appunto il movimento della corrente di efflusso è più debole.

Ammessa dunque l'entrata di germi nel lume canalicolare, è ovvio comprendere come essi, moltiplicandosi ed eccitando la scomposizione del liquido latteo, producano sdoppiamenti delle sostanze organiche, favoriscano la coagulazione della caseina e determinino una reazione infiammatoria della parete per le numerose lacune vasali peri-canalicolari che nella mammella esistono a somiglianza di altre glandole (salivari, polmoni); in mezzo al quale lavorio l'elemento epiteliale si rigonfia, degenera e si desquama, contribuendo vieppiù coi suoi detriti all'obliterazione dal processo flogistico iniziata. Che poi tale processo non si limiti al dotto, ma si estenda più o meno diffusamente al connettivo circostante, si comprende agevolmente.

Stabilitasi l'obliterazione, il processo flogistico può risolversi benignamente; ma, seguitando l'attività funzionale della glandola, è naturale che al di sotto del punto obliterato il condotto si dilati, si distenda ed infine, superato il massimo di resistenza, si rompa: in tutto questo frattempo l'epitelio di rivestimento si è atrofizzato per azione meccanica e può scomparire quasi totalmente.

A questo punto sorge una domanda: perchè il liquido colla rottura della parete stravasato nel connettivo non si riassorbe? seria obbiezione che appunto e molto logicamente può muoversi al Velpeau quando parla del galattocele per infiltramento sorto a seguito di rottura repentina di un dotto per violenza esterna. Ma attenendoci al momento genetico, quale io ho tracciato, è ovvio anche comprendere come il progressivo distendimento della parete del dotto obliterato, assieme ai reliquati del processo flogistico, predisponga a certe modificazioni in seno al tessuto di sostegno, il quale gradualmente subisce un processo di sclerosi e si inspessisce, cosicchè quando per lo stravaso del liquido latteo si aggiunge un altro stimolo capace di suscitare l'attività cellulare neoformativa, *la capsula involgente trovasi già in condizioni di impermeabilità tali da costituire una barriera delimitante la raccolta.*

D'altro canto quale la causa della evoluzione progressiva dell'affezione? La spiegazione non è ardua se si pensa alla persistenza di parenchima secretore ed escretore ben funzionante, mediante il quale nella sacca si avrebbe un continuo versamento di liquido: il che è convalidato dalla presenza, in seno alla raccolta cistica, di globuli lattei ben conservati misti ad altri più o meno degenerati, indice questo di una attività secernente ancora in atto.

A questo modo l'eziologia del galattocele non dovrebbe clinicamente considerarsi alle dipendenze immediate di un trauma il quale provochi la rottura di un dotto, nel qual caso più che un vero galattocele si originerebbe una infiltrazione lattea facilmente riassorbibile: ma piuttosto la causa traumatica potrebbe considerarsi quale predisponente di un processo flogistico di natura microbica, esplicantesi a sua volta con obliterazione, distensione e rottura del dotto.

Questo per quanto si riferisce al vero glattocele liquido.

Nella varietà di *galattocele concreto* di Velpeau più che d'un ristagno semplice di latte tratterebbesi di una proliferazione adenomatosa o adeno-carcinomatosa dell'epitelio, con degenerazione granulo-grassosa del tessuto centrale, riassorbimento della parte liquida. A questo modo si possono spiegare le facili recidive che per tanto tempo e pur tutt'ora rendono molto riservata la prognosi del galattocele.

Ma questi casi non sono vere *cisti lattee*, come non lo sono le così dette *cisti lattee* del periodo pubere od infantile nè quelle della senilità. Nell'ultima epoca della vita e quindi anche nell'osservazione da Velpeau fatta in un uomo di 74 anni, trattasi di cisti d'*involuzione*, per regressione granulo-grassosa dei prodotti secreti dai cul di sacco glandolari; possibilità dimostrata in epoche tardissime della vita: in questi casi però il liquido manca dei caratteri della vera secrezione lattea.

D'altra parte, effettuandosi, per un precoce ed anomalo sviluppo, l'attività secretrice dell'epitelio glandolare, ed esistendo uno squilibrio funzionale tra apparato secernente ed escre-

tore, è possibile si producano quelle cisti dette d'*evoluzione* (Meckel), le quali neppure devono considerarsi come un galattocele vero. Sono cisti per lo più multiple e possono essere accompagnate da proliferazione dell'epitelio, assumendo i caratteri di adeno-cistoma multiloculare per nulla simile al galattocele.

CONCLUSIONI.

Esse possono così riassumersi:

1° Il galattocele deve considerarsi come una raccolta lattea sorta nel periodo *funzionale fisiologico* della glandola mammaria, per obliterazione della parte alta di un dotto galattoforo, consecutiva distensione della porzione sottostante, rottura della parete glandolare e formazione di una parete connettivale per ipertrofia ed iperplasia degli elementi connettivi locali a ciò stimolati.

2° La causa della obliterazione può fondamentalmente riporsi in un processo flogistico della parte periferica del dotto.

3° Parte del parenchima seguita temporaneamente a funzionare, versando il suo secreto nella sacca a mezzo di canalicoli rimasti pervi nello spessore della parete cistica.

4° La prognosi del galattocele è benigna.

BIBLIOGRAFIA

1. Scarpa, « Beobacht. der K. K. medicinisch-chirurgischen Josephs-Academie zu Wien », Bd. I, 1801 e « Opuscoli di Chirurgia », Pavia, vol. II, pag. 183.
2. Schreger, « Medic.-chirurgische Wahrnehmungen » (in *Horn's Arch. f. med. Erfahrun.*, 1810, II, S. 217).
3. Velpeau, « Traité des maladies du sein », Paris, 1854.
4. Dupuytren, *Journal hebdomadaire*, 1829, t. IV, pag. 227.
5. Cooper, « Les maladies du sein ». Trad. de Richelot e Chassaignac, pag. 500.
6. Paillard, *Journal hebdomadaire*, 1829, t. IV, pag. 227.
7. Birkett, « Descrip. of some of the tumours in the diseases of the beast », London, 1850, pag. 198.
8. South, V. *Birkett*, pag. 201-203.
9. Forget, *Bulletin général de thérapeutique*, Nov. 1844.
10. Ranzi e Regnoli, « Lez. di Patologia chirurgica », t. III, lez. II, pag. 354.
11. Lloyd, *Lancet*, XV, pag. 294.
12. Parker, citato in *Canstatt's Jahresberichten*, 1842, I, S. 595.
13. Huguier, *Bull. de la Soc. de Chirurgie de Paris*, 1851, t. I, p. 191.
14. Barrier, *Gaz. des Hopitaux*, 1850, n. 23.
15. Scanzoni, V. Kirvisch, « Klinische Vortrage », 1855, III, S. 96.
16. Bouchacourt, « Du galactocèle et du traitement » (*Gaz. méd. de Lyon*, 1857, n. 43).
17. Marsden, *Lancet*, 1872, II, pag. 335.
18. Atlee, *American Journ. of the med. sciences*. New series, vol. LXVII, 1874, pag. 419.
19. Puech's, *Moniteur des Sciences médicales*, 1860.
20. Fort, « Manuel de Path. et de Chirurg. », Paris, 1869, pag. 639.
21. Chadvoich, *American Journal of obstetrics*, vol. III, 1875.
22. Waldemstrom, *Upsala Läkaref Förk*, 1874-75, X, 425-429.
23. Mosetig's V. Mochof, cit. in *Schmidt's Jahrbücher*, Bd. 186, S. 194.
24. Cattani, *Annali di Ostetricia*, anno II, n. 7-8.
25. Gillette, *Union médicale*, 1878, n. 71.
26. Labbé et Coyne, « Traité des tumeurs bénignes du sein », 1876.
27. Billroth, « Patologia chirurgica », 1882, pag. 70.
28. Klotz, *Archiv f. Klin. Chirurgie*, 1880, vol. XXV, pag. 49.
29. Virchow, « Patologie des tumeurs », t. I, pag. 327.
30. Poulet et Bousquet, « Traité de Pathologie externe », t. 2°, p. 839.
31. Gould, *The Lancet*, 27 Nov. 1880, pag. 850, vol. II.
32. Beamish, *British med. journal*, 1884, pag. 712.

33. Salzmann, *Finsk. läk. handl.*, Bd. 26, S. 409.
34. Matlakowski, *Gazeta lekarska*, n. 11.
35. Korteweg, *Centralblatt f. Gynä.*, 1891, n. 49.
36. Bryant, « The Diseases of the Breast », 1887, pag. 310.
37. Kehrer, « Handbuch der Geburtshülfe », Stuttgart, 1889, III, S. 487.
38. Gross, « Nouveaux éléments de Pathologie et de Clinique chirurgicale », t. II, pag. 460.
39. Reclus, « Clinique et critique chirurgicales », 1884.
40. Walhy, V. Tillmanns, « Tratt. di Patologia », II, pag. 635.
41. Delbet, « Tratt. di Chirurgia Duplay et Reclus », vol. VI, parte 1ª, pag. 191, 1894.
42. Pilliet, *Bulletin de la Soc. d'Anatomie*, Juillet 1896.
43. Nordmann, *Virchow's Archiv*, Bd. 147, S. 475.
44. Bindi, *Lo Sperimentale*, anno LIV, fasc. III, pag. 398.

Spiegazione delle Figure.

Fig. I. — *Sezione trasversale.* — *a*, strato interno composto di detriti ora amorfi ora granulosi, qualche elemento morfologico ben conservato e *b* globuli lattei; *c*, tessuto connettivo con infiltrazione leucocitaria; *d*, tessuto connettivo a maglie; *e*, grosse cellule; *f*, globuli lattei e granuli di pigmento; *g*, connettivo ricco di elementi cellulari; *h*, vasi sanguigni; *i*, globuli rossi infiltrati nel connettivo; *k*, tessuto glandolare atrofico.

Fissazione in liq. di Rabl. Coloraz. in safranina picrica. Ingr. 400 D.

Fig. II. — *Sezione trasversale.* — *a*, sostanza glandolare con qualche acino atrofico e compresso dalla proliferazione connettivale; infiltrazione leucocitaria peri-acinosa; gli acini contengono globuli lattei e sostanza granulosa; *b*, dotto galattoforo ripieno di sostanza lattescente; *c*, sacco latteo ben conservato; *d*, vasi sanguigni dilatati; *e*, lacune con sostanze granulose.

Fissazione in liq. di Rabl. Coloraz. in ematossilina. Ingr. 300 D.

Fig. III. — *Sezione trasversale.* — *a*, strato interno formato di detriti granulosi, leucociti integri o disfatti, elementi connettivi giovani; *b*, tessuto ghiandolare compresso ed infiltrato; *c*, vasi sanguigni turgidi; *d*, lacuna linfatica; *e*, globuli lattei stravasati attorniati da infiltrazione leucocitaria; *f*, ammasso granulo-pigmentario; *g*, grosse cellule; *h*, dotto galattoforo ben conservato; *i*, dotto

galattoforo con parete infiltrata ed epitelio necrotico; *k*, tessuto ghiandolare infiltrato di leucociti; *l*, dotto galattoforo con desquamazione dell'epitelio ed infiltrazione parvicellulare della parete.

Fissazione in liq. di Rabl. Colorazione in ematossilina orange. Ingr. 240 D.

FIG. IV. — *Sezione longitudinale*. — *a*, latte stravasato e ben conservato; *b*, globuli rossi; *c*, vaso ripieno di sangue; *d*, dotto galattoforo obliterato da produzione connettivale e con epitelio scomparso; *e*, cumulo di giovani cellule epitelioidi; *f*, lacuna linfatica; *g*, tessuto ghiandolare infiltrato; *h*, dotto galattoforo obliterato; *i*, resti dell'epitelio di rivestimento; *k*, connettivo sclerotico.

Fissazione in liq. di Rabl. Coloraz. in litio carminio. Ingr. 240 D.

P. **Fu**

Fiori disc.

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE. — Vol. XXV. N. 17.

Istituto di Patologia della R. Università di Torino.

SULLE

PIASTRINE DEL SANGUE DEI MAMMIFERI

RICERCHE

DEL

Dott. C. SACERDOTTI

Incaricato della Direzione dell'Istituto.

La questione della normale esistenza in circolo delle piastrine, qualunque ne possa essere l'origine, si deve logicamente ritenere risolta in senso affermativo dopo che Bizzozero (1) ebbe dimostrato che — oltre che nei vasi del mesenterio di mammiferi studiato con le opportune cautele — è possibile vederle anche entro i vasi perfettamente integri dell'ala di pipistrello, appena preso, fino dai primi momenti dell'osservazione, e dopo che questo reperto fu confermato da altri (2). È vero che Löwit (3) volle supporre che anche la semplice distensione dell'ala del pipistrello possa costituire una causa di alterazione vasale capace di produrre le piastrine; ma a questa cavillosa critica Bizzozero (4) argutamente rispose osservando che

(1) G. Bizzozero, *Gazzetta degli ospedali*, 1884, n. 57.
(2) C. Laker, *Virchow's Archiv*, vol. 116, 1889.
C. Sacerdotti, *Arch. per le Scienze med.*, vol. XVII, 1893.
(3) M. Löwit, *Virchow's Archiv*, vol. 117, 1889.
(4) G. Bizzozero, *Arch. per le Scienze med.*, vol. XV, 1891.

se bastasse la distensione dell'ala a produrre le piastrine « queste a tanto maggior ragione dovrebbero essere un costituente normale del sangue, poichè modificazioni certamente più rilevanti avvengono normalmente ad ogni momento, in ogni animale e nell'uomo a seconda dei movimenti respiratorii, delle contrazioni dei muscoli, ecc. ed a seconda che l'individuo sedendo, alzandosi, sdraiandosi comprime i relativamente estesissimi distretti vascolari delle parti sulle quali appoggia il peso del corpo ».

In fatti, oggi il dibattito, che è ancora vivissimo, sulle piastrine si riferisce non tanto alla questione della loro preesistenza in circolo, quanto alla loro origine. Si discute, cioè, se debbano considerarsi elementi autonomi o prodotti di alterazione o disgregazione di altri.

Come fonte delle piastrine si invocarono e i leucociti e i globuli rossi e il plasma stesso. Oramai, però, alla origine delle piastrine dalle globuline del plasma ben pochi credono, e così pure ai leucociti si concede una parte molto dubbia e limitata: la maggioranza sostiene che derivano dai globuli rossi. È appunto di questa origine eritrocitica delle piastrine che io mi sono occupato con le ricerche di cui qui do relazione.

Mosso (1), per il primo, credette poter riferire ai globuli rossi l'origine delle piastrine. Secondo lui anche gli eritrociti adulti hanno il nucleo, e le piastrine non sarebbero che i nuclei dei globuli rossi resisi liberi; il numero delle piastrine starebbe in rapporto diretto col numero dei globuli più delicati. A questo concetto di Mosso si avvicinano assai le idee sostenute parecchi anni dopo da Petrone (2), il quale pure credeva le emazie dei mammiferi permanentemente nucleate, perchè in esse con speciali metodi tecnici si riesce a mettere in evidenza un corpicciuolo che rammenta un nucleo. Per incompleta dissoluzione dell'emazia questo corpicciuolo si ren-

---

(1) A. Mosso, *Atti della R. Accad. dei Lincei*. Rendiconti. Anno 284°, serie 4ª, vol. 3°, 1887, e *Virchow's Archiv*, vol. 109.

(2) A. Petrone, *Bollettino dell'Accad. di Gioenia di Catania*, 1899, fasc. 60 e 61.

derebbe libero e costituirebbe la piastrina. Come vedremo, però, più tardi Petrone ha mutata l'interpretazione dei suoi reperti.

Klebs (1) non ritiene le piastrine nè nuclei nè residui nucleari di globuli rossi, ma gocciole di globulina che in certe circostanze escono dai globuli.

Welti (2), poi, ha creduto di poter dimostrare che le piastrine si producono da disgregazioni dei globuli rossi, studiando il sangue proveniente da una regione scottata, perchè in questo le piastrine si trovano molto aumentate ed i globuli rossi più o meno profondamente alterati. Devo, però, subito far osservare che questi risultati di Welti sono stati combattuti da Salvioli (3), il quale con molteplici esperimenti è riuscito a dimostrare come durante la scottatura non si abbia produzione di vere piastrine, e che affatto recentemente Hirschfeld (4), sebbene sia uno dei sostenitori dell'origine eritrocitica delle piastrine, non crede si possa ammettere un rapporto genetico tra i corpicciuoli in cui si frammentano i globuli rossi nel sangue scottato e le vere piastrine, sopra tutto perchè tali frammenti sono emoglobinici e nei preparati essiccati e colorati con azzurro di metilene ed eosina assumono energicamente quest'ultimo colore, contrariamente alle piastrine che si tingono coll'azzurro.

Engel (5), studiando il sangue embrionale, si è pure convinto che le piastrine derivano dalle emazie. Avendo questo autore osservato, con relativa frequenza, nei preparati di sangue allestiti a secco secondo il metodo di Ehrlich, degli ammassi di piastrine in vicinanza di globuli rossi più o meno profondamente deformati, anzi talora di tale aspetto da sembrare vescichette lacerate da cui gli ammassi di piastrine stiano uscendo, ammise che in certe circostanze le emazie

(1) E. Klebs, *Ziegler's Beiträge*, vol. 3°, 1888.
(2) Welti, *Ziegler's Beiträge*, vol. 4°, 1889.
(3) I. Salvioli, *Arch. per le Scienze med.*, vol. XV, 1891.
(4) H. Hirschfeld, *Virchow's Archiv*, vol. 166, 1901.
(5) C. S. Engel, *Archiv f. mikr. Anatomie*, vol. 42°, 1893.

scoppino come una granata e lascino uscire dei residui di nucleo che costituirebbero le piastrine.

Anche Bremer (1), Maximow (2) e Hirschfeld (3), studiando dei preparati di sangue essiccato sul coprioggetti e colorati con eosina ed azzurro di metilene o ematossilina, credettero di assistere alla formazione di piastrine dai globuli rossi, perchè osservarono dei corpicciuoli endoglobulari che si colorano come le piastrine e alcune di queste che pare stiano uscendo da globuli rossi. Questi tre autori non si accordano, però, su qualche particolare. Così Bremer ritiene le piastrine talora anfofile, talora neutrofile, perchè nei preparati colorati con eosina ed azzurro di metilene possono presentarsi rosse, azzurre o violette; Maximow e Bremer, invece, le ritengono sempre basofile. E mentre secondo Maximow e Bremer da ogni globulo rosso non uscirebbe che una piastrina, secondo Hirschfeld da un globulo ne potrebbero uscire parecchie.

In verità, chi abbia una certa conoscenza delle piastrine comprende facilmente come il volerne studiare i rapporti con le emazie in preparati ottenuti per strisciamento e successivo essiccamento equivalga al volersi esporre ad esser vittima di illusioni. In fatti, le piastrine sono estremamente viscose o, meglio, tali diventano appena siano estratte dai vasi e tocchino dei corpi stranieri, tanto è vero che in un preparato eseguito per strisciamento si trovano sempre più abbondanti in quella parte del vetrino che prima è venuta a contatto con la goccia di sangue; i globuli rossi, poi, sono corpi estremamente plasmabili sì che si deformano alla più piccola pressione: è molto facile, quindi, che alcuni di questi possano essere arrestati, quando sono strisciati sul vetrino, da una piastrina o da un ammasso di piastrine che si siano già fortemente appiccicate sul vetrino stesso. In queste manipolazioni, poi, è

(1) L. Bremer, *Centralblatt f. d. med. Wissen.*, 1894.
(2) A. Maximow, *Arch. f. Anatomie u. Physiol.* (Anat. Abth.), 1899.
(3) H. Hirschfeld, l. c.

anche possibile che qualche globulo rosso si adagi su una o su qualche piastrina. Fissati, dalla rapida evaporazione e dai successivi trattamenti suggeriti dalla tecnica, i globuli rossi in tale rapporto con le piastrine, si comprende che si possano facilmente vedere piastrine che sembrino dentro ai globuli rossi, e ancor più di frequente, che sembrino nell'atto di uscire dal globulo stesso. — Per persuadersi che questa è l'origine, se non assoluta, certamente frequentissima delle figure che nei preparati essiccati ottenuti per strisciamento dimostrerebbero la fuoruscita delle piastrine dalle emazie, basta fare questo semplicissimo esperimento. Si allestisca un preparato di sangue puro, si fissi l'osservazione su un punto qualunque del preparato dove esistano piastrine isolate o già riunite in ammassi; se il preparato è stato fatto con rapidità e con cura evitando, per quanto è possibile, i traumatismi sull'esile straterello di sangue, non si scorgerà alcun globulo rosso in rapporto tale con piastrine da far pensare ad una espulsione di queste da quelli. Si depositi, senza abbandonare l'osservazione microscopica, ad un lato del coprioggetti una goccia di soluzione isotonica di cloruro sodico: per capillarità la soluzione passa tra il vetro e il vetrino determinando una rapida corsa di globuli rossi attraverso il campo, mentre le piastrine, che aderiscono tenacemente al vetrino, restano immobili: si vedrà allora quante deformazioni subiscano le emazie che nel loro passaggio incontrino delle piastrine. In generale, in questo esperimento le deformazioni sono fugaci, perchè le emazie, trascinate via dalla corrente, essendo elastiche, riacquistano rapidamente la loro forma; ma si comprende come nel caso in cui il sangue, anzichè diluito, sia sollecitamente essiccato, alcune emazie possano riuscire fissate proprio nell'atto in cui si trovano deformate in contatto con piastrine.

Del resto, che nei preparati di sangue ottenuti per strisciamento possano verificarsi le cause d'errore sulle quali io ho insistito è stato riconosciuto dagli stessi autori or citati. In fatti, Bremer ammette che gli accumuli di piastrine che Engel pretende veder uscire da uno scoppiante globulo rosso

siano effetto di conglutinamento, e Maximow, ritenendo supponibile che il corpicciuolo che nei suoi stessi preparati essiccati, vede uscente da qualche globulo rosso altro non sia che una piastrina, prima libera, appiccicatasi al globulo deformandolo durante l'allestimento del preparato, per togliere il dubbio ripete, confermandone i risultati, un esperimento di Wlassow (1), nel quale si provoca l'uscita dalle emazie di piccoli corpi simili alle piastrine trattando il sangue con una determinata soluzione di sublimato corrosivo. Sul valore che si può attribuire a questo esperimento di Wlassow avrò occasione di ritornare più avanti; per ora mi preme riferire alcune osservazioni, desunte da lavori di altri autori, che per altra via tolgono valore ai reperti, che ho fin qui discusso.

È noto, per le ricerche di Löwit (2), Foà (3), Lavdowsky (4), Petrone (5) ed altri, che l'intima struttura dei globuli rossi non è semplice e che anche in quelli dei mammiferi adulti si può, con opportuni metodi, mettere in evidenza un corpicciuolo centrale, probabilmente residuo del preesistente nucleo, che da Löwit è stato detto corpo interno differenziato, da altri nucleoide. Nei preparati di sangue disteso sul coprioggetti, opportunamente fissato e colorato con eosina ed azzurro di metilene, una parte del nucleoide si colora in azzurro delicato come le piastrine: è su questo particolare, come abbiamo visto, che Maximow appoggia le sue vedute. Or bene, già Lavdowsky aveva notato che è possibile dimostrare la natura diversa del nucleoide e delle piastrine, e — dopo la comparsa del lavoro di Maximow — Foà (6) ha dimostrato che, modificando opportunamente la tecnica di fissazione, non spingendo, cioè, la temperatura fissatrice a 120°,

---

(1) Wlassow, *Ziegler's Beiträge*, vol. 15°, 1894.

(2) M. Löwit, *Sitzungsber. d. k. k. Acad. Wien*, vol. 95°, 1887.

(3) P. Foà, *Ziegler's Beiträge*, vol. 5°, 1889.

(4) M. Lavdowsky, *Zeitschr. f. wissen. Mikroscopie*, vol. 10°, 1893.

(5) Di A. Petrone vedi una lunga serie di lavori pubblicati nel *Bollettino e nelle memorie della Accademia Gioenia di Catania* dal 1894 al 1901.

(6) P. Foà, *Giorn. della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1899.

come usa Maximow, ma lasciando per 2 ore o un po' più i preparati a 90°-95°, la colorazione col metodo di Romanowsky permette di distinguere nettamente il nucleoide dalla piastrina, perchè la piastrina assume un color azzurro, il nucleoide un colore violetto.

Anche Petrone aveva creduto di dover concludere per la identità delle piastrine col corpicciuolo endoglobulare, da lui con lunghe ed accurate ricerche studiato; ma ultimamente, avendo trovato reazioni coloranti che valgono a dimostrare la differenza delle due formazioni, con bell'esempio di lealtà scientifica, pubblicò un lavoro confermante la autonomia delle piastrine (1). — Affatto recentemente, poi, senza sapere l'uno dell'altro, Jesse W. Lazear (2) e Argutinsky (3), studiando il sangue malarico colorato col metodo di Nocht (che è una modificazione di quello di Romanowsky), osservarono nelle piastrine dei granuli colorati come la cromatina del parassita malarico e nulla di simile videro entro i globuli rossi, naturalmente quando questi non contengano il parassita.

Un lavoro, in appoggio all'origine eritrocitica delle piastrine, che è stato accolto con molto favore, è quello fatto da Wlassow (4), nel laboratorio di Ziegler, sulla origine della coagulazione e della trombosi. In questo lavoro, in seguito ad una lunga serie di ricerche, l'autore arriva alla conclusione che le piastrine provengono da speciali disorganizzazioni dei globuli rossi, che egli chiama eritroschisi ed eritrolisi. — Wlassow asserisce che, raccogliendo ed esaminando il sangue in modo che non subisca l'azione dell'aria e non venga in contatto diretto col vetro, non si scorgono piastrine, le quali appaiono quando si alterino queste condizioni. Egli raggiunge lo scopo mediante una miscela di paraffina liquida e vaselina di cui spalma la parte di cute da cui fa uscire il sangue ed

---

(1) A. Petrone, *Bollettino dell'Accad. Gioenia di Catania*, fasc. 67°, marzo 1901.

(2) Jesse W. Lazear, *John Hopkins Hospital Reports*, X $^1/_2$ 1901.

(3) Argutinsky, *Anat Anzeiger*, vol. 19°, 1901.

(4) K. Wlassow, *Ziegler's Beiträge*, vol. 15°, 1894.

i vetrini con cui allestisce il preparato. Wlassow, adunque, nega la preesistenza in circolo delle piastrine. Io voglio anche ammettere che nella miscela di paraffina e vaselina le piastrine o si sciolgano o si sottraggano alla vista, ma mi permetto di chiedere a Wlassow perchè egli voglia attribuire maggior valore ad una osservazione microscopica fatta su sangue posto in condizioni così abnormi che alla osservazione del sangue circolante sul mesenterio e, meglio ancora, nell'ala del pipistrello, osservazione che egli dichiara di non aver creduto opportuno di fare..... Wlassow, poi, cimenta in svariati modi i globuli rossi per poter ottenere da questi le piastrine, come crede vederle prodursi durante i fenomeni di trombosi e di coagulazione. Con molto fondamento Scherer (1) ritiene che i prodotti di disgregazione delle emazie descritti da Wlassow corrispondano alla *zooide* ed all'*oicoide* di Brücke, e descrive molti caratteri chimici per cui questi prodotti si possono distinguere dalle piastrine.

Tra i diversi esperimenti escogitati da Wlassow c'è il seguente, su cui ho particolarmente fissata la mia attenzione, perchè si presenta come uno dei più dimostrativi e perchè ad esso parecchi autori hanno dato notevole valore: trattando del sangue di mammifero con una soluzione satura di sublimato corrosivo allungata con cinque parti di acqua si vede sporgere da un lato del globulo rosso un corpicciuolo simile alle piastrine, che, come queste, assume facilmente i colori basici di anilina. Per Wlassow questo corpicciuolo, che non sarebbe altro che un residuo nucleare, è identico alla piastrina. Or bene, io, in una mia precedente nota (2) e con preparati presentati alla Riunione della Società Anatomica a Pavia nell'aprile del 1900, ho dimostrato come sia facile, mediante esperimenti molto chiari, convincersi nel modo più sicuro che la piastrina non ha nulla di comune col corpic-

(1) E. Scherer, *Zeitschrift f. Heilkunde*, vol. 17°, 1896.

(2) C. Sacerdotti, *Giornale della R. Accad. di medicina di Torino*, 1900, n° 1; e *Anat. Anzeiger*, vol. 17°, 1900.

ciuolo che il sublimato fa uscire dal globulo rosso. In breve, ecco gli esperimenti:

Se ad un preparato di sangue allestito con la soluzione di sublimato suggerita da Wlassow, nel quale da quasi tutte le emazie si vede sporgere il gavoccioletto da lui interpretato per una piastrina in via di uscire dalla emazia, si aggiunge una goccia di acido acetico diluito (serve bene, ad esempio, una soluzione acquosa al 5 $^{0}/_{0}$) si vedono rapidamente scomparire i globuli rossi col loro gavoccioletto, le piastrine invece rimangono evidentissime, tanto più che l'acido acetico ha fatto scomparire anche i precipitati prodottisi nel plasma per azione del sublimato. Per converso, se si tratta con la soluzione di sublimato del sangue defibrinato, e così, quindi, privato di tutte le piastrine, si osserva del pari la comparsa dei gavoccioli sporgenti dai globuli, ma con l'aggiunta della soluzione acetica, scompaiono globuli e gavoccioli e nulla rimane che accenni nemmeno lontanamente a piastrine.

I risultati di Wlassow furono fondamentalmente confermati dagli studi ematologici di Arnold (1). Per altro, la preesistenza delle piastrine, che da Wlassow è esclusa, da Arnold è ammessa, nel senso che anche nel sangue circolante possono avvenire quelle modificazioni dei globuli rossi che conducono a formazione di piastrine.

Le ricerche di Arnold — che sono rivolte allo studio della morfologia e biologia dei globuli rossi e delle alterazioni che in questi si verificano durante la coagulazione intra- ed extravascolare — per la perseveranza con cui furono perseguite per anni e, secondo me, sopra tutto per la indiscutibile autorità dell'autore, incontrarono tanto favore che in articoli riassuntivi sulla trombosi, come ad esempio, quelli di Jores (2) e di Ziegler (3), sono considerate fondamentali ed indiscutibili.

---

(1) J. Arnold, *Virchow's Archiv*, vol. 145, 150, 155 e *Centr. f. allg. Pathologie*, vol. 7° e 8°.

(2) In « Ergebnisse der allgemeine Pathologie », 5ª annata, 1898, Wiesbaden, 1900.

(3) In « Real Encyclopädie der gesammten Heilkunde », 3ª edizione.

In realtà, a me le ricerche di Arnold non parvero più convincenti delle altre e mi sembra che non reggano ad una serena critica sperimentale.

In complesso, Arnold, per diverse vie ed escogitando nuovi accorgimenti tecnici, ha seguito il prodursi e lo svolgersi di quelle alterazioni degli eritrociti che erano già state osservate da Brücke (1), da Rollet (2) e da M. Schulze (3) ed ha creduto di poter riferire a tali alterazioni l'origine delle piastrine.

Le alterazioni dei globuli rossi che, secondo Arnold, condurrebbero a produzione di piastrine si possono agevolmente studiare nel sangue a cui si sia aggiunta una certa quantità di ioduro potassico in soluzione al 10 °/₀, ma, anche senza alcuna aggiunta, si possono seguire bene in una goccia di sangue raccolta su di una sottile lamina di midollo di sambuco ed esaminata in uno di quei portaoggetti cavi, usati, specialmente in batteriologia, per lo studio delle goccie pendenti. Con questo espediente il sangue non viene in contatto che con la parete delle cellule del midollo di sambuco, che sui globuli pare abbia azione meno nociva del vetro, e si può conservare il preparato in buone condizioni per molto tempo facendo aderire, mediante un po' di vaselina, il coprioggetti, su cui è appiccicata per i suoi margini la laminetta di sambuco, col margine della concavità del portaoggetti. Dopo un certo tempo da che il preparato è allestito, in alcuni globuli rossi si assiste ad un complesso di metamorfosi che conducono ad una più o mena diretta loro frammentazione.

Come Wlassow, anche Arnold descrive diverse forme di alterazione dei globuli rossi; quelle che condurrebbero a formazione di piastrine sono la *eritrocitorexi* (eliminazione di granuli rotondi lucenti e distacco di porzioni del globulo) e la *eritrocitoschisi* (contemporanea o graduale trasformazione

---

(1) Brücke, *Sitz. der k. k. Akademie Wien*, vol. 56, 1867.

(2) Rollet, *Sitz. der k. k. Akademie Wien*, vol. 46-47-50; e l'articolo « Vom Blut », in Striker's, *Gewebelehre*, 1871.

(3) M. Schulze, *Arch. f. mikr. Anatomie*, vol. 1, 1865.

del globulo in piccoli dischi poco rifrangenti). I corpicciuoli provenienti da queste disgregazioni di eritrociti da prima sono generalmente colorati da emoglobina, ma poco dopo la loro formazione perdono l'emoglobina, diventano granulosi e allora la loro somiglianza con le piastrine è perfetta; inoltre, come queste, restano facilmente colorati dal *neutralroth* e dai colori basici.

Ripetendo metodicamente queste ricerche di Arnold, ho potuto seguire anch'io la produzione dai globuli rossi di tali corpicciuoli, ma, sebbene alcuni di essi possano a tutta prima confondersi con le vere piastrine, credo sia sempre possibile convincersi della loro fondamentale diversità di costituzione. In fatti, parecchi di questi corpicciuoli restano permanentemente colorati da emoglobina, e invece le piastrine sono sempre perfettamente incolore, e questo è un carattere sul quale Bizzozero giustamente ha molto insistito; inoltre, questi corpicciuoli una volta formatisi possono permanere inalterati per molto tempo (parecchie ore, anche giorni) mentre è noto che le piastrine, qualora non si aggiungano speciali sostanze conservatrici, in pochi minuti presentano tutte costanti e caratteristiche alterazioni. Si potrebbe forse spiegare questo fenomeno con l'ipotesi che i corpicciuoli che si sono resi liberi nel sangue circolante diventino più delicati; ma questa ipotesi sarebbe molto arbitraria e, di più, può essere facilmente contradetta dall'altra proprietà che hanno le piastrine vere di presentarsi a lor volta, in determinate condizioni, più resistenti dei corpicciuoli prodotti dai globuli rossi, poichè i prodotti eritrocitici studiati da Arnold hanno proprietà chimiche molto simili a quelle dei prodotti descritti da Wlassow, come è facile dimostrare dal seguente esperimento, che non è che una leggera modificazione di quelli da me fatti contro i risultati di Wlassow. Se ad un preparato di sangue, nel quale si siano prodotti i corpicciuoli in discorso, si aggiunge un buon liquido fissatore, come, ad esempio, un liquido costituito da 1 parte di acido osmico all'1 % e 2 parti di cloruro sodico al 0,75 %, i globuli rossi e i corpicciuoli da loro

prodotti rimangono fissati; se successivamente si aggiunge una soluzione di acido acetico al 5 °/o, si ottiene la dissoluzione tanto dei globuli quanto dei loro prodotti e le piastrine, invece, che esistevano appena allestito il preparato, resistono e rimangono in quello stato preciso in cui si trovavano fissate dalla soluzione osmica, cioè con quelle alterazioni che stanno in rapporto col tempo trascorso tra l'estrazione del sangue e la sua fissazione.

In complesso, adunque, è sempre possibile persuadersi della diversità che corre tra la costituzione delle piastrine e quella dei corpi derivanti da alterazioni di eritrociti. Chi ne sostiene la identità deve ammettere che per il fatto che una sostanza esce dal globulo rosso, sia essa il suo nucleoide o una parte di protoplasma, trovandosi nel sangue circolante, e *solo quando venga a trovarsi nel sangue circolante,* modifichi notevolmente la sua costituzione chimica. Evidentemente è questo un fatto che difficilmente potrà essere dimostrato.

Ma anche per altra via non è difficile convincersi della insostenibilità della concezione di Arnold.

Come ha dimostrato Bizzozero (1), è possibile, mediante la defibrinazione frazionata, ma completa, del sangue, in cui le singole defibrinazioni siano seguite da trasfusione del sangue defibrinato, liberare il sangue di un animale vivente di tutte le sue piastrine, e assistere, nei giorni successivi all'operazione, al crescere progressivo delle piastrine stesse che in 5-6 giorni tornano alla loro normale proporzione, anzi generalmente arrivano ad una quantità maggiore di prima. Questo è un fatto, che, qualunque cosa siano le piastrine, qualunque sia la loro provenienza, è indiscutibile. Or bene, è chiaro che, poichè Arnold ammette che anche nel sangue circolante dai globuli rossi si formino piastrine, nei giorni in cui si assiste alla loro rigenerazione si dovrebbero trovare, con relativa frequenza, nel sangue estratto e immediatamente osservato puro in buone condizioni o, meglio, estratto in modo che uscendo si mescoli subito con un buon fissatore, dei globuli

(1) G. Bizzozero, *Archivio per le scienze mediche*, vol. 15°, 1891.

rossi nell'atto di emettere una piastrina. Io ho ripetuto parecchie volte l'esperimento di Bizzozero e nei numerosissimi preparati, allestiti con sangue puro o mescolato a buoni fissatori, che ho studiato durante il periodo di rigenerazione delle piastrine, non ho mai visto nessuna immagine riferibile alla formazione di piastrine dagli eritrociti.

Arnold, abbiamo già detto, non nega che in circolo esistano normalmente piastrine, in proporzione però sempre minore di quanto appare nei preparati di sangue estratto. Egli, anzi, descrive di aver potuto osservare direttamente entro i vasi del mesenterio di piccoli mammiferi la produzione di piastrine dai globuli rossi con lo stesso processo con cui si formano fuori dell'organismo; ed a questo proposito egli conferma quanto era già stato asserito contro Bizzozero e Laker da Löwit, cioè, che il numero delle piastrine nel sangue circolante appare tanto minore quanto migliori sono le condizioni di osservazione. Per l'esame della circolazione mesenterica Arnold usava topi e giovani cavie non narcotizzati. A me pare che l'esclusione della narcosi, se toglie di mezzo una eventuale causa di produzione delle piastrine, renda, per l'irrequietezza dell'animale, l'osservazione molto difficile, e difficilissimo poi l'apprezzamento quantitativo degli elementi morfologici circolanti specialmente nei vasi in cui il sangue scorra con la normale velocità. Bisogna, in fatti, limitarsi, come appunto ha fatto Arnold, allo studio di quei vasi in cui la circolazione è rallentata od arrestata; ed in questi le piastrine, come è stato opportunamente osservato da Bizzozero a proposito delle ricerche di Löwit, le piastrine possono mancare o essere scarse, perchè il rallentamento o l'arresto della corrente sia in rapporto con l'accumularsi di piastrine (trombosi) in un vaso dal quale prenda origine quello che si sta osservando. E si comprende come anche nel sangue contenuto in un vaso sanguigno a corrente arrestata e quindi in condizioni non normali, nel quale eventualmente le piastrine siano scarse, possano verificarsi quelle alterazioni dei globuli rossi che, secondo Arnold, conducono a formazione di piastrine.

In ogni modo, poichè Arnold dà molta importanza al fatto di aver assistito nei vasi con circolazione arrestata al prodursi dai globuli rossi di piastrine, che talora si accumulano in grande quantità pur potendosi escludere un loro affluire, essendo il sangue fermo, io ho cercato più volte di ripetere questa osservazione. Ma non riuscii mai a vedere quanto egli descrive: o le condizioni sperimentali erano buone, la circolazione normale, e allora vedevo scorrere le piastrine tra gli altri elementi, o si iniziavano turbe circolatorie (talora da me stesso provocate) ed allora assistevo alla graduale deposizione di piastrine i cui ammassi, però, non aumentavano affatto una volta che la circolazione fosse arrestata.

Una ricerca diretta a chiarire questo particolare si presentava, però, molto interessante, perchè l'affermazione di Arnold viene a modificare implicitamente il concetto che si ha sulla genesi del trombo bianco. In fatti, è ammesso dalla generalità dei patologi come dimostrato, che le condizioni per avere la trombosi bianca siano: alterazione della parete vasale e rallentamento della corrente; ma, al contrario dei trombi rossi, i bianchi non possono formarsi che quando persista la circolazione.

Bizzozero (1) per il primo dimostrò, e successivamente Eberth e Schimmelbusch (2), Lubnitzky (3), Foà e Carbone (4) confermarono che la trombosi bianca trae la sua origine dall'accumularsi delle piastrine in corrispondenza della lesione vasale quando coesista un rallentamento della corrente. È evidente che, se per chi ammette l'autonomia delle piastrine ed a queste attribuisce la formazione del trombo, il

---

(1) G. Bizzozero, « Di un nuovo elemento morfologico del sangue... », Milano, Vallardi, ed. 1883.

(2) Eberth e Schimmelbusch, *Fortschr. der Medicin*, 1885, 1886, 1887; *Virchow's Archiv*, vol. 103 e 105 e « Die Trombose », Stuttgart, Enke, ed. 1888.

(3) S. Lubnitzky, Inaugural-Dissertation di Berna, 1885.

(4) P. Foà e T. Carbone, *Archives italiennes de Biologie*, vol. 10°, 1888.

persistere della circolazione è indispensabile, questa condizione non è più necessaria per chi faccia derivare le piastrine dai globuli rossi. Non essendo io riuscito a vedere nuove piastrine prodursi nei vasi mesenterici, ho voluto, quindi, affrontare il problema per altra via.

Se realmente nei vasi a corrente arrestata si possono produrre in quantità delle piastrine le quali, secondo le osservazioni di Arnold, possono anche accumularsi in una parte del vaso, ho pensato che questo fenomeno dovrebbe verificarsi anche in porzioni di grossi vasi isolati dal circolo, tanto più se in questi si provocano quelle lesioni delle pareti che si sa essere capaci di determinare trombosi.

A questo scopo, a conigli e cani ho isolato tra due lacci delle porzioni di 1-3 cm. di arteria o di vena (generalmente delle carotidi e delle giugulari esterne) di un lato, lasciando libera la circolazione del vaso corrispondente dell'altro lato: tanto nel lato legato quanto in quello libero praticavo poi le stesse lesioni su un punto della parete (applicazioni temporanee di lacci, pinzettamenti, causticazioni). Dopo un periodo di tempo, che nelle diverse esperienze variava da pochi minuti a parecchie ore, escidevo delicatamente il tratto di vaso in cui era praticata la lesione per esaminarne il contenuto. Se la lesione vascolare era stata notevole, e, specialmente se si era trattato di causticazione, tanto nel vaso a corrente integra quanto in quello isolato dalla circolazione potevo verificare macroscopicamente la produzione di una massa solida (trombo) aderente al punto leso. L'aspetto era però diverso: nel primo caso si avea un trombo roseo; nel secondo un trombo rosso, un vero coagulo.

Per l'esame microscopico, poi, mi sono servito di dilacerazioni a fresco in soluzione isotonica di cloruro sodico o in miscela di due parti di questa soluzione e una di acido osmico all'1 %, e di sezioni del materiale fissato in diversi liquidi (liquido di Müller contenente il 10 % di formalina, liquido di Zenker, alcool). Riguardo i trombi dei vasi liberi, i miei reperti confermano pienamente le descrizioni di Eberth e Schimmel-

busch e di Aschoff (1), dimostrano quindi che alla loro formazione hanno essenzialmente partecipato le piastrine. Per i trombi dei vasi a corrente interrotta invece ho osservato fatti che, se da un lato mi rendono ragione dei reperti di Arnold, da un altro mi confermano nel concetto che a corrente interrotta la trombosi si svolge in modo fondamentalmente diverso che a corrente integra. In fatti la lesione della parete del vaso isolato tra i due lacci determina vera coagulazione del sangue rimasto stagnante, e, specialmente negli strati del coagulo che stanno in contatto del punto leso, si osservano in gran quantità globuli rossi più o meno profondamente alterati (spinosi, moriformi), alcuni ridotti a puri stromi, altri disgregati in granuli varii per grandezza e rifrangenza. Or bene, è verissimo che questi prodotti di disgregazione eritrocitica sono uguali a quelli che si osservano nel sangue studiato fuori dei vasi, ma, sopratutto per le reazioni microchimiche che presentano, si distinguono facilmente dalle masse trombotiche di piastrine anche quando in queste per la disgregazione granulare non è più riconoscibile la forma. Dalle mie ricerche sulla trombosi, di cui qui non ho riferito che i fondamentali risultati, appare adunque probabile che la alterazione dei globuli rossi vada di pari passo e forse sia in rapporto genetico con la vera coagulazione, ma appare anche che non può determinare la produzione di trombi di piastrine, i quali non si producono nei vasi in cui la corrente sia interrotta.

I concetti di Arnold sono stati ampiamente confermati da Determann (2), F. Müller (3), Feldbausch (4) e Schwalbe (5). Ma sui lavori di questi autori non credo op-

---

(1) L. Aschoff, *Virchow's Archiv*, vol. 130, 1892.

(2) Determann, *Deutsches Archiv f. klin. Medicin*, vol. 61, 1898.

(3) F. Müller, Inaugural-Dissertation di Heidelberg e *Ziegler's Beit.*, vol. 23°, 1898.

(4) Feldbausch, *Virchow's Archiv*, vol. 155, 1899.

(5) E. Schwalbe, *Virchow's Arch.*, vol. 153, 1899 e « Untersuchungen zur Blutgerinnung ». Braunschweig, 1900.

portuno soffermarmi perchè, per quanto riguarda la questione della genesi delle piastrine, nei metodi e nei risultati non sono che una parafrasi di quelli di Arnold.

Contro il valore dimostrativo delle ricerche di Arnold sono anche alcuni autori che pure ammettono la derivazione eritrocitica delle piastrine. In fatti, Hirschfeld, nel lavoro già citato e discusso, è d'accordo con Arnold soltanto nel considerare le piastrine prodotte dalla espulsione di un corpo endoglobulare (*Ausscheidungs-Producte*), ma gli contesta che esse possano prodursi per segmentazione del globulo (*Abschnurungs-Producte*). E così pure Schmauch (1) non crede che le formazioni studiate da Arnold sieno da ritenersi vere piastrine, riconoscendo egli in queste dei caratteri ben definiti e costanti.

Schmauch, però, non si comprende bene per quali ragioni, crede che le piastrine derivino realmente dai globuli rossi. Secondo lui, le piastrine sarebbero l'ultima fase di esistenza dell'emazia, della quale i megaloblasti sarebbero la prima, e come è difficile seguire il passaggio da normoblasto ad emazia adulta, così è difficile seguire quello da emazia a piastrina.

Molta somiglianza con la concezione di Schmauch — la quale è chiaro, pur considerando le piastrine derivate dai globuli rossi, ne farebbe comprendere la costante e normale presenza in circolo — ha quella di Guarnieri e Daddi (2).

Ma mentre Schmauch non appoggia la sua asserzione a nessun dato di fatto, Guarnieri e Daddi invece nel sangue clorotico seguono e descrivono tutta una serie di modificazioni che dal globulo rosso condurrebbero alla piastrina. La tecnica seguìta da questi autori è molto semplice, non si tratta che di studiare il sangue fresco mescolato con siero omogeneo (siero idrope-ascitico o siero di sangue placentale) o con una soluzione isotonica di cloruro sodico (0,90 °/₀) colorati da azzurro

---

(1) G. Schmauch, *Virchow's Archiv*, vol. 156, 1899.

(2) G. Guarnieri e G. Daddi, « Sulla metamorfosi nucleinica degli eritrociti ». Nel vol. pubblicato in omaggio al prof. Luciani. Milano, 1900.

di metilene. Nel sangue clorotico trattato con questo metodo si vedono dei globuli rossi contenenti dei granuli che si colorano intensamente con l'azzurro e che nei singoli globuli sono variamente raggruppati.

Parallela alla quantità di granuli è la povertà del globulo in emoglobina e così, per gradi, si arriva ad un globulo in cui l'emoglobina è quasi completamente scomparsa: questo globulo allora si presenta fortemente granuloso, i granuli sono accumulati al centro, il suo volume è diminuito, il protoplasma assume una tinta azzurra leggerissimamente verdastra: si è solo per questa tinta verdastra che si distingue da una piastrina che ha invece una schietta tinta azzurra. — Per questo e per un piccolissimo granulo di colore ocraceo (secondo loro di origine emoglobinica) che si trova a lato della massa granulare cianofila tanto in alcuni degli eritrociti più profondamente alterati, quanto in alcune piastrine, Guarnieri e Daddi ritengono le piastrine come ultima fase di una progressiva alterazione degli eritrociti, alterazione da loro definita degenerazione nucleinica; e le piastrine nel sangue clorotico sono aumentate appunto perchè in questo sangue patologico molto abbondanti sono i globuli rossi in degenerazione nucleinica.

Anche a queste ricerche di Guarnieri e Daddi però credo si possano opporre osservazioni e ricerche sperimentali che mi sembrano di notevole valore.

È realmente certo che i globuli a granuli cianofili sieno forme degenerative? Non potrebbe darsi che fossero invece forme giovani come appunto furono ritenute le emazie colorabili col *neutralroth* (Giglio-Tos, Maximow, Israel e Pappenheim, Foà e Cesaris-Demel)? — Poggi (1), che per il primo richiamò l'attenzione sui globuli rossi colorabili a fresco coll'azzurro di metilene, interpreta questi globuli per elementi immaturi; e recenti ricerche di Cesaris-

(1) G. Poggi, *Il Policlinico*, anno V, 1898; e *Rivista critica di clinica medica*, anno I, 1900.

Demel (1) hanno appunto dimostrato per il coniglio adulto normale identità tra i globuli rossi eritrofili e cianofili. Io, poi, per mio conto mi sono convinto che i globuli rossi a granuli cianofili sono forme giovani; poichè studiando col metodo suggerito da Guarnieri e Daddi il sangue di feti di cavie e di topi, vi ho visto quasi tutte le emazie con granuli cianofili; e di più, ho potuto stabilire che dopo la nascita queste emazie diventano sempre più rare col progredire dell'età. Si potrebbe, è vero, spiegare la frequenza di globuli con granuli cianofili nel sangue embrionale anche ammettendo che i globuli embrionali presentino tali granuli per effetto di degenerazione che starebbe in rapporto con una possibile loro minore resistenza; questa ipotesi, però, è difficilmente sostenibile, perchè nel sangue embrionale, come del resto hanno già visto servendosi del *neutralroth* gli autori precedentemente citati, si trovano anche normoblasti contenenti attorno al nucleo granuli colorabili con l'azzurro di metilene.

Negli strati anemici, quindi — come appunto pensano Foà e Cesaris-Demel (2) e Poggi — i numerosi eritrociti a granuli cianofili non sarebbero elementi degenerati, ma piuttosto globuli rossi entrati in circolo non completamente evoluti. Con questo, però, non si può senz'altro escludere l'origine delle piastrine da ulteriore trasformazione di questi eritrociti granulosi; perchè si potrebbe logicamente pensare che questi globuli, essendo entrati in circolo immaturi — e quindi forse meno resistenti dei normali — almeno in parte, invece di completare la loro evoluzione diventando globuli normali senza granuli, degenerino trasformandosi gradatamente in piastrine. Con quest'ultima ipotesi si concilierebbero le idee di Guarnieri e Daddi sull'origine delle piastrine

---

(1) A. Cesaris-Demel, *Atti della R. Accad. delle Scienze di Torino*, vol. 36°, 1901.

(2) P. Foà e Cesaris-Demel, *Giornale della R. Accad. di Medicina di Torino*, 1899.

con quelle di coloro che nei globuli granulosi vedono elementi in via di sviluppo.

In ogni modo, qualunque debba considerarsi il significato e l'ulteriore destino dei globuli rossi a granuli cianofili, mi parve che il già citato esperimento di Bizzozero, nel quale dopo aver ridotto un animale ad avere il proprio sangue quasi completamente privo di piastrine, si assiste al graduale ritorno di queste al loro numero normale — come mi aveva già servito a controllare e respingere alcune idee di Arnold — avrebbe dovuto rendermi utili servigi nello studio dell'eventuale relazione esistente tra eritrociti granulosi e piastrine, meglio che lo studio del sangue clorotico, perchè, se realmente gli eritrociti a granuli cianofili sono forme di passaggio alle piastrine, devono trovarsi numerosi nel periodo in cui le piastrine si rigenerano, ed, inoltre, in questo periodo devono facilmente potersi seguire le diverse tappe del processo.

Ho ripetuto, quindi, parecchie volte l'esperimento di Bizzozero, studiando il sangue col metodo di Guarnieri e Daddi durante il periodo di rigenerazione delle piastrine ed ho visto che costantemente subito dopo l'esperimento aumenta notevolmente il numero degli eritrociti granulosi e si mantiene alto durante il tempo in cui le piastrine vanno aumentando e qualche giorno dopo che queste hanno raggiunto o superato il numero primitivo e non accennano più ad aumentare. Da questo risultato, adunque, mi pareva di dover ammettere come molto probabile un rapporto tra globuli granulosi e piastrine; se non che uno studio più attento mi indusse nel sospetto che in tali esperimenti ci fosse qualche causa perturbatrice che impediva di trarne sicure conseguenze.

In seguito alla defibrinazione frazionata non si notano solo la scomparsa quasi completa di piastrine dal sangue circolante e il notevole aumento di eritrociti granulosi, ma anche diminuzione del numero complessivo dei globuli rossi e del contenuto emoglobinico. Che subito dopo l'operazione debba stabilirsi un certo grado di anemia si capisce facilmente quando si pensi che nel coagulo ottenuto colla sbattitura rimangono

sempre un po' di globuli rossi e che di questi parecchi vanno anche perduti nella successiva filtrazione attraverso ad un pannolino, che deve farsi precedere alla trasfusione, e inoltre che la defibrinazione e filtrazione di circa metà del sangue, affinchè lo scopo sia raggiunto, deve ripetersi 8 o 10 volte. Ma i globuli rossi e l'emoglobina continuano a diminuire e non poco, anche nei sette-otto giorni successivi all'atto operativo, quando non si può più invocare una diluizione del sangue postemorragica, perchè è noto che questa anche per grandi perdite di sangue raggiunge il suo massimo in 48 o, al più, in 72 ore (1). In uno dei miei esperimenti, e cito di proposito quello in cui la diminuzione è stata minore, il numero dei globuli rossi raggiunse il suo minimo dopo 7 giorni scendendo gradatamente da 5.250.000 a 3.760.000, mentre contemporaneamente l'emoglobina da 100 scendeva a 76. Questo fenomeno, del resto, si osserva anche nelle esperienze riferite da Bizzozero e Sanquirico nel loro lavoro sulle trasfusioni di sangue defibrinato e da Bizzozero nel già citato lavoro sulla rigenerazione delle piastrine. E non si può spiegare altrimenti che ammettendo che nelle molteplici defibrinazioni alcuni globuli rossi si indeboliscano talmente da resistere poi pochi giorni quando sono in circolo. Questa spiegazione si trova in accordo anche con i risultati di recenti ricerche di S. J. Meltzer (2) sugli effetti delle scosse sugli eritrociti, secondo le quali gli eritrociti di sangue defibrinato, se questo è lasciato tranquillo, possono, anche *in vitro*, resistere abbastanza bene per parecchio tempo; mentre, invece, vanno incontro a graduale disgregazione, se il sangue è assoggettato ad altre scosse; e la disgregazione è estesa ad un numero di elementi tanto

---

(1) G. Bizzozero e G. Salvioli, *Arch. per le scienze med.*, vol. 4°, 1880.

(2) S. J. Meltzer, *John Hopkins Hospital Reports*, vol. IX, 1900. Questo autore ammette che dalla disgregazione degli eritrociti si formino anche delle piastrine, non si sofferma però a descrivere i caratteri dei corpi che egli ritiene tali. È evidente che contro questa affermazione, valgono gli stessi fatti e gli stessi argomenti che valgono contro le analoghe affermazioni di Wlassow e di Arnold.

maggiore ed è tanto più rapida, quanto maggiore è la durata delle scosse, o quanto maggior numero di volte le scosse, anche di pochi minuti, sono state successivamente ripetute.

Naturalmente, poi, quando tutti i globuli che per le manipolazioni operatorie hanno sofferto sono distrutti, gradatamente il sangue ritorna al suo contenuto globulare normale.

Stando così le cose, il rapido aumento dei globuli granulosi sarebbe facilmente spiegabile se essi fossero eritrociti degenerati; ma ritenendoli eritrociti giovani la loro presenza in circolo durante la distruzione dei globuli lesi non sarebbe che l'indizio di uno sforzo rigenerativo degli organi ematopoetici, per cui questi immettono in circolo globuli immaturi. E allora non se ne può comprendere l'aumento subito dopo la serie dei salassi e delle trasfusioni, non potendo ammettere che gli organi ematopoetici reagiscano in modo così violento per una anemia che da principio è assai piccola. L'unica spiegazione plausibile sarebbe, quindi, data dai disturbi idraulici che inevitabilmente si stabiliscono per effetto del citato esperimento. È noto, in fatti, che disturbi circolatori di indole molto diversa possono far entrare in circolo elementi del midollo (Zenoni ha dimostrato questo per i normoblasti; Foà, Lubarsch, Aschoff... per i megacariociti) ed è certo che il succedersi di numerosi e forti salassi e di trasfusioni, con gli intervalli necessari per la defibrinazione e la filtrazione del sangue che si estrae, costituisce un disturbo idraulico molto grave, sufficiente a spiegare l'ingresso in circolo di elementi midollari e quindi anche gli eritrociti granulosi (1). Nei giorni successivi alla operazione, poi, anche lo stabilirsi dell'anemia e la corrispondente reazione rigenerativa del midollo ne potrebbe spiegare la permanenza.

Era, quindi, desiderabile poter seguire la rigenerazione delle piastrine in un animale nel quale fossero allontanate le con-

(1) Noto qui che, più d'una volta, mi occorse di riscontrare nei preparati di sangue allestiti nelle prime 24-48 ore dopo la defibrinazione frazionata qualche raro globulo rosso nucleato.

dizioni che favoriscono la distruzione di eritrociti e quelle che implicano disturbi circolatori capaci di far entrare rapidamente in circolo degli elementi del midollo.

Ho raggiunto questo scopo sostituendo lentamente ad un cane il suo sangue con quello defibrinato (e quindi sbattuto una sola volta) di un altro. Ecco come eseguisco queste operazioni:

Da un grosso cane estraggo dalla carotide tutto il sangue che se ne può ottenere, defibrinandolo di man in mano che esce. Compita la defibrinazione e filtratolo, lo trasfondo lentamente per la giugulare esterna ad un piccolo cane, mentre dalla sua carotide esce con ugual lentezza il sangue. Il sangue deve essere trasfuso a leggera pressione e deve provenire da un recipiente graduato, come pure in recipiente graduato è raccolto dalla carotide, in modo che si possa sorvegliare che l'afflusso di sangue nell'animale corrisponda al deflusso. Se l'operazione è eseguita con cura, quando tutta la massa sanguigna defibrinata è entrata nella giugulare, dalla carotide deve essere uscita l'egual quantità di sangue. Perchè l'esperimento abbia il desiderato risultato è necessario che il sangue defibrinato, che passa attraverso all'albero circolatorio del cane sul quale si vuol ottenere un sangue povero di piastrine, sia in quantità molto grande e il passaggio avvenga con molta lentezza, in modo da ottenere una specie di lavatura del circolo. Se non si seguono queste norme troppo resta del primitivo sangue nel corpo dell'animale, e le piastrine non sono, quindi, sufficientemente diminuite.

Questa operazione, che in ogni modo non dura più di una mezz'ora è sopportata dal cane molto meglio che la defibrinazione frazionata, ed anche gli effetti di isolisi od isoagglutinazione che *a priori* io temeva, tanto più perchè sostituivo il sangue di un animale con sangue di altro pur della stessa specie, ma di razza diversa, non si esplicarono nè subito dopo, nè nei giorni successivi.

L'esperimento che ho qui descritto, ripetuto da me finora 4 volte, mi ha costantemente dato risultato molto soddisfa-

cente. Ho ottenuto, infatti, con esso dei cani nel cui sangue le piastrine, immediatamente dopo finita l'operazione, fortemente diminuirono, presso a poco come nella defibrinazione frazionata, e successivamente ritornarono al numero normale nello stesso periodo di tempo e con graduale aumento, come nell'esperimento di Bizzozero; l'abbassamento globulare ed emoglobinico fu molto scarso (in media del 3-5 °/₀) e non durò che due giorni, e i globuli rossi granulosi non presentarono apprezzabili variazioni numeriche e non fu possibile vedere forme che accennassero a stadi di passaggio tra questi e le piastrine.

Il risultato di questi esperimenti, adunque, è tale da rendere inaccettabile anche la concezione di Guarnieri e Daddi, sebbene fra tutte quelle portate innanzi per sostenere l'origine eritrocitica delle piastrine essa sia quella che si presenta quale risultato delle osservazioni meglio eseguite. In quanto al granulo ocraceo, osservato da Guarnieri e Daddi negli eritrociti più alterati e in alcune piastrine, non è improbabile si tratti di un elemento casuale.

Dalle mie ricerche, adunque, risulta che, dopo venti anni di assiduo lavoro, la questione delle piastrine si trova ancora al punto in cui l'aveva posta Bizzozero: *Le piastrine sono elementi normali del sangue circolante, ed hanno caratteri morfologici e chimici costanti che permettono di distinguerle nettamente dai prodotti di alterazione di altri elementi.*

Circa la vera essenza delle piastrine, però, non si hanno ancora dati che possano considerarsi esaurienti. Foà e Carbone (1) ed Aschoff (2) credono che si producano nella milza, ma non si occupano di stabilirne la natura; Vassale (3) le fa derivare dalle ghiandole linfatiche e non le ritiene veri

---

(1) Foà e Carbone, *Ziegler's Beiträge*, vol. V, 1889.
(2) Aschoff, *Virchow's Archiv*, vol. 130, 1892.
(3) G. Vassale, *Rassegna di scienze mediche di Modena*, 1894.

elementi autonomi. Eisen (1), ritenendo che il disaccordo degli autori intorno alle piastrine sia da riferirsi a imperfetta loro conoscenza, si studia di descrivere nei preparati essiccati i caratteri per cui si distinguono le vere dalle false piastrine. Egli ritiene, inoltre, che le piastrine dei mammiferi siano omologhe dei *plasmociti* da lui precedentemente trovati nel sangue del *Batrochoseps attenuatus* (piccolo urodelo della California) e come questi non siano che i centrosomi con la relativa sfera citoplasmica staccatisi dagli eritroblasti e successivamente viventi autonomi con funzione definita. E difficile, però, seguire queste idee di Eisen, perchè non basate su dirette osservazioni, ma su ragionamenti di analogia e perchè anche sulla natura dei *plasmociti* del *Batrachoseps* non si hanno ancora dati sicuri. Ultimamente, poi — con concezione realmente non del tutto nuova, perchè già accennata da Eberth e Schimmelbusch (2) e da Mondino (3), — Deetjen (4), studiando il sangue di mammifero su uno straterello di agar preparato in modo speciale, credette di poter riconoscere nelle piastrine delle vere cellule nucleate, dotate di movimenti ameboidi. E questi fatti furono confermati da Dekhuyzen (5) e da Kopsch (6) e, per quanto riguarda la presenza del nucleo, da Argutinsky (7). Finora io, sebbene sia riuscito, mettendomi nelle condizioni suggerite da Deetjen, a vedere nelle piastrine le modificazioni da lui descritte, non ho raccolto dati sufficienti per acquistare una sicura convinzione in proposito.

---

(1) G. Eisen, *Journal of Morphology*, vol. XV, 1899.

(2) Eberth e Schimmelbusch, loc. cit.

(3) C. Mondino, *Giornale delle scienze naturali ed economiche di Palermo*, vol. XIX, 1888.

(4) Deetjen, *Virchow's Archiv*, vol. 164, 1901.

(5) Dekhuyzen, *Anatomischer Anzeiger*, vol. XIX, 1901.

(6) F. Kopsch, ibidem.

(7) P. Argutinsky, ibidem.

Torino. — Tipografia Vincenzo Bona.

